

Ю.А. АЛЕКСАНДРОВСКИЙ

---

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ









ВСЕСОЮЗНОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО  
НЕВРОПАТОЛОГОВ И ПСИХИАТРОВ

---

*Ю. А. АЛЕКСАНДРОВСКИЙ*

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Москва. «МЕДИЦИНА». 1973



В монографии обобщены результаты клинико-фармакологического изучения наиболее эффективных препаратов группы транквилизаторов, позволившие выявить общее и элективное в спектре их клинического действия. Полученные терапевтические профили дали основание разработать дифференцированные показания для назначения основных транквилизаторов в лечебной практике. Исходя из этого, излагаются принципы применения транквилизаторов для лечения неврозов, психопатий, неврозоподобных и психопатоподобных состояний. Обобщая материалы исследования, автор показывает возможность привлечения психофармакологического анализа для изучения ряда общепсихопатологических закономерностей.

Специальный раздел посвящен изложению основных положений многомерной («многовекторной») системы оценки клинического действия транквилизаторов. Установлены некоторые корреляции между показателями клинического и экспериментального действия транквилизаторов и на этой основе даны рекомендации по скринингу и клиническим испытаниям новых препаратов.

Книга рассчитана на широкий круг врачей-клиницистов, а также научных работников, изучающих вопросы психиатрии и фармакологии.

The monograph sums up the results of clinical and pharmacological studies on the comparative efficiency of tranquilizer drugs. These studies help to define the general and specific clinical properties of the compounds. The therapeutic results allow for the development of differential symptomology for treatment by the set tranquilizer. On the basis of these findings the author details the general principles of tranquilizer therapy in treating neurosis, psychopathy, pseudo-neurosis and pseudo-psychopathic disorders. He shows the possibility of employing psycho-pharmacological analysis in the study of a number of psycho-pathological disorders.

A special section is devoted to the basic multivectoral evaluation of the clinical effectiveness of tranquilizers. A correlation is drawn between the clinical and experimental indices of tranquilizers. On this basis recommendations are given as to the screening and clinical testing of new drugs.

The book is intended for all practicing physicians and researchers in the field of psychiatry and pharmacology.

А 0532—502  
039(01)—73 заказное издание

©Издательство «Медицина» (Москва), 1973

Среди многочисленных препаратов транквилизаторов, действие, адресуясь к различным расстройствам нервной системы, нейролептических средств широкого круга неврозов, уменьшая психическую напряженность, тревогу и страхи, относят к числу адаптогенов, которые получают применение в соматической медицине. По-видимому, с этой точки зрения популярность транквилизаторов объясняется тем, что они являются наиболее универсальными средствами при лечении различных специфических заболеваний, определяемых тактикой при лечении их не обоснованного значения и делают их более актуальными. Предлагаемая вниманию читателей транквилизаторов не только интересна для широкого круга исследователей, но и для клинической практики.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	5
Введение . . . . .	8
ГЛАВА ПЕРВАЯ. Современные представления о транквилизаторах и их месте среди других психотропных средств . . . . .	
Основная направленность психотропного действия . . . . .	15
Показатели клинической активности . . . . .	16
Классификация транквилизаторов и их основные представители . . . . .	41
ГЛАВА ВТОРАЯ. Сравнительная характеристика клинического действия транквилизаторов . . . . .	70
Многомерный («мновекторный») анализ клинического действия . . . . .	133
Оценочная шкала выраженности основных показателей клинической активности транквилизаторов . . . . .	144
«Профили действия» транквилизаторов . . . . .	148
ГЛАВА ТРЕТЬЯ. Клинический и клинико-экспериментальный анализ механизмов действия транквилизаторов . . . . .	167
Клинический анализ механизмов действия . . . . .	184
Некоторые клинико-экспериментальные сопоставления показателей действия . . . . .	186
ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ. Применение транквилизаторов для лечения больных с «пограничными» состояниями и некоторыми другими психическими заболеваниями . . . . .	191
О дифференциации «пограничных» состояний для выбора терапии . . . . .	201
Транквилизаторы при терапии неврозов . . . . .	206
Транквилизаторы при терапии патологических развитии личности . . . . .	220
Транквилизаторы при терапии психопатий . . . . .	231
Транквилизаторы при терапии неврозоподобных и психопатоподобных (псевдоневротических, псевдопсихопатических) расстройств . . . . .	244
Осложнения и побочные действия терапии транквилизаторами . . . . .	254
ГЛАВА ПЯТАЯ. Закономерности клинического эффекта транквилизаторов и вопросы их нозотропного и синдромотропного действия . . . . .	267
Некоторые общие закономерности клинического действия транквилизаторов . . . . .	273
Психофармакотерапия и психотерапия при «пограничных» состояниях . . . . .	273
К вопросу о невротическом «уровне» психопатологических проявлений и преимущественном воздействии на него транквилизаторов . . . . .	280
Заклучение . . . . .	284
Литература . . . . .	295
	299



# CONTENTS

PREFACE . . . . .	5
INTRODUCTION . . . . .	8
CHAPTER ONE. The contemporary development of tranquilizers and their place among the other psychotropic means	15
The main trends in evaluation of psychotropic effectivity . . . . .	16
Clinical findings . . . . .	41
The classification of tranquilizers and their main representatives . . . . .	70
CHAPTER TWO. Comparative characteristics of clinical effectivity of tranquilizers . . . . .	133
Multivectoral analysis of clinical effectivity . . . . .	144
The evaluation scale of marked clinical effectivity of tranquilizers . . . . .	148
„The action profile“ of tranquilizers . . . . .	167
CHAPTER THREE. Clinical and experimental analysis of tranquilizer effectivity . . . . .	184
Clinical analysis of effectivity . . . . .	186
Some clinical and experimental comparisons of effectivity . . . . .	191
CHAPTER FOUR. The use of tranquilizers in treating „border“ cases and other psychiatric disorders . . . . .	201
On the differentiation of „border“ cases in treatment choice . . . . .	206
Tranquilizers in the treatment of neuroses . . . . .	220
Tranquilizers in the treatment of pathological personality disorders . . . . .	231
Tranquilizers in the treatment of psychopathy . . . . .	244
Tranquilizers in the treatment of pseudoneurosis and pseudopsychopathic disorders . . . . .	254
Reaction to and side effects of tranquilizer therapy . . . . .	267
CHAPTER FIVE. General trends in the clinical effectivity of tranquilizers and the problem of their nosotropic and syndromotropic activity . . . . .	273
Some general trends in clinical application of tranquilizers . . . . .	273
Psycho-pharmacology and psycho-therapy in „border“ states . . . . .	280
The problem of neurotic „level“ of psycho-pathological disorders and the influence of tranquilizers on them . . . . .	284
CONCLUSION . . . . .	295
BIBLIOGRAPHY . . . . .	299



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди многочисленных современных психотропных препаратов транквилизаторы занимают особое место. Их действие, адресуясь главным образом к психопатологическим расстройствам невротического уровня, в отличие от нейролептических средств, способствует устранению широкого круга невротических и неврозоподобных расстройств, уменьшая прежде всего эмоциональную напряженность, тревогу и страх. В связи с этим транквилизаторы относят к числу адаптогенов. Все большее распространение получает применение транквилизирующих средств в соматической медицине, где они нередко являются не только дополнительным, но и основным методом лечения.

По-видимому, с этими факторами связана еще небывалая популярность транквилизаторов как среди врачей разных специальностей, так и среди населения.

Поэтому вопросы установления клинически обоснованных показаний, определения правильной терапевтической тактики при лечении транквилизаторами и ограничения их необоснованного применения имеют первостепенное значение и делают книгу Ю. А. Александровского как нельзя более актуальной.

Предлагаемая вниманию читателей монография является первым обобщающим исследованием клинического действия транквилизаторов. Она представляет несомненный интерес не только для психиатров, невропатологов, но и для широкого круга врачей разных специальностей. Исследуя на большом числе больных сравнительные особенности действия всех применяемых в нашей стране



транквилизаторов, сопоставляя их со своеобразием экспериментально-фармакологической активности препаратов, Ю. А. Александровский полученными результатами утверждает правомерность клинико-фармакологических исследований вообще и клинико-психофармакологических в частности. Важное место при этом принадлежит квантификации результатов действия транквилизаторов. Этому вопросу автор уделяет специальное внимание. Разработанная им оригинальная система многовекторного анализа динамики состояния больных во время терапии транквилизаторами, отличающаяся относительной простотой и наглядностью, позволила выявить четко сопоставимые особенности действия транквилизаторов.

Опираясь на клинические факты, Ю. А. Александровский не только обосновывает дифференцированные показания для применения различных транквилизаторов, но и, используя метод психофармакологического анализа, рассматривает ряд общепсихопатологических проблем, в том числе вопросы об «уровнях» психических расстройств, дифференцировке пограничных состояний, взаимодействии биологического лечения и психотерапии. Все это определяет монографию не только как ценное практическое руководство по применению транквилизаторов, но и как серьезное клиническое и теоретическое исследование.

Об этом же свидетельствует и специальный раздел, посвященный сопоставлению экспериментально-фармакологических и клинических показателей действия транквилизаторов. Не будет большим преувеличением считать, что преодоление существующего разрыва между экспериментальной фармакологией и клиникой является одной из наиболее актуальных задач теории и практики современной терапии не только психических, но и соматических заболеваний. Следует отметить, что в настоящее время такого рода исследования ведутся в весьма ограниченных масштабах. Между тем, они особенно важны в области клинической психофармакологии, где перенос экспериментально-фармакологических данных на психически больного человека встречает наибольшие трудности.

Благодаря многолетней работе в психофармакологическом Центре, объединяющем клиницистов отдела психофармакологии Московского института психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР и фармакологов

лаборатории психиатрии  
АМН СССР, Ю.  
вать серию клинических  
много нового в  
направленного  
транквилизаторов.  
Несомненно,  
шуму внедрению  
и методически на  
хотропных препара



лаборатории психофармакологии Института фармакологии АМН СССР, Ю. А. Александровскому удалось осуществить серию клинико-экспериментальных работ, вносящих много нового в понимание механизмов действия и в пути направленного синтеза новых высокоэффективных транквилизаторов.

Несомненно, эта книга будет способствовать скорейшему внедрению в практику, обоснованному назначению и методически наиболее рациональному применению психотропных препаратов транквилизирующего типа.

Профессор Г. Я. АВРУЦКИЙ



## ВВЕДЕНИЕ

Клиническая фармакология в последние годы заняла важное место в современной медицине. Ее значение, по признанию многих авторитетных исследователей, определяется не только разработкой дифференцированных показаний для терапии и наиболее адекватных методов применения лечебных препаратов, но и расширением возможностей патогенетического и патофизиологического анализа болезненных процессов. Неравномерность обратного развития отдельных симптомов и синдромов под влиянием терапии, различие в клиническом эффекте даже близких по химической структуре и метаболизму препаратов, непосредственная зависимость силы и качества действия лекарственного вещества от его дозы и длительности терапии, так же как и принципиальная возможность усложнения и усиления в процессе терапии отдельных патологических нарушений, дают богатый материал для исследования с новых позиций закономерностей течения и проявления многих заболеваний. Особую научную ценность представляют клинико-фармакологические исследования в психиатрии, благодаря вызываемой психотропными препаратами метаморфозе синдромов и симптомов, что позволяет рассматривать механизмы генеза психопатологических явлений с подлинно биологических позиций. В этом отношении психотропные средства создают широкие возможности для творческого содружества и кооперирования исследователей самых различных областей медицины и биологии. Таким образом, клиническая фармакология вообще, а в психиатрии в частности, помогает познавать природу болезненного процесса.

Современные  
развитие фарма  
щей огромное  
ление новых  
психотропные  
ленного развития  
учета получаем  
паратов, входя  
от момента их со  
нения проходило  
время этот срок  
мере благодаря  
клинико-фармако

Врачами-кли  
фармакотерапии  
дению «прицель  
или иного препа  
лись наиболее э  
продолжительнос  
эмпирический по  
отнести к науч  
клинико-фармако  
ко тогда, когда  
анализ, использу  
щийся объяснить  
его отсутствие.  
как бы обратную  
кологии, токсикол  
они базируются.  
является установ  
в ряде случаев и  
корреляций между  
лекарственного в  
можность направ  
предусматриваем  
следствиями перер  
медицины, изуча  
действия препара  
тами эксперимент  
макология являет  
создания новых  
с одной сторо



Современные успехи лекарственной терапии, бурное развитие фармацевтической промышленности, выпускающей огромное число медикаментозных препаратов, появление новых видов лекарственных средств, включая психотропные препараты, создали основу для целенаправленного развития методов клинической фармакологии и учета получаемых с их помощью результатов. Для препаратов, входивших в лекарственный каталог XIX века, от момента их создания до широкого клинического применения проходило не менее 10—20 лет, в настоящее же время этот срок сократился до 3—4 лет в значительной мере благодаря расширению и углублению комплексных клинико-фармакологических исследований.

Врачами-клиницистами на всем протяжении истории фармакотерапии решались практические задачи по нахождению «прицельных» для терапевтического действия того или иного препарата болезненных расстройств и выявлялись наиболее эффективные методики лечения (дозы, продолжительность курса и т. п.). Известно, что не всякий эмпирический подбор медикаментозного средства можно отнести к научному исследованию. Целенаправленное клинико-фармакологическое исследование рождается только тогда, когда на помощь эмпиризму приходит научный анализ, использующий специфические методы и пытающийся объяснить наблюдаемый клинический эффект или его отсутствие. Результаты таких исследований дают как бы обратную информацию экспериментальной фармакологии, токсикологии и синтетической химии, на которых они базируются. Наиболее наглядными примерами этого является установление клинико-фармако-химических, а в ряде случаев и непосредственно клинико-молекулярных, корреляций между своеобразием эффекта и структурой лекарственного вещества. Благодаря этому создается возможность направленного синтеза препаратов с заранее предусматриваемым клиническим действием. Эпизодически осуществлявшиеся ранее, клинико-фармакологические исследования переросли в последние годы в особую область медицины, изучающую во всем многообразии клиническое действие препаратов и сопоставляющую его с результатами экспериментального исследования. Клиническая фармакология является неотъемлемым звеном в цепи этапов создания новых лекарственных средств, без которого, с одной стороны, не может осуществляться обоснованный



поиск эффективных препаратов и, с другой — внедрение в широкую практику средств, прошедших апробацию.

Клиническая фармакология, находясь на стыке экспериментальных и клинических исследований, пользуется их методами. Наряду с этим, она создала и использует собственные методические подходы к исследованию. К числу важнейших особенностей клинической фармакологии относятся сопоставление клинического действия изучаемого препарата с эффектом близких по действию средств и максимальная объективизация клинических данных. В результате рождаются дифференцированные показания для назначения того или иного препарата, определяется его место среди других и вырабатывается наиболее рациональная методика лечения.

Наряду с этими, в известной мере прикладными результатами исследований (имеющими, однако, первостепенное значение для практической медицины), клиническая фармакология призвана ответить на вопросы, почему и каким путем осуществляется терапевтический эффект и что мешает его проявлению. Для этого тщательно исследуется статика и динамика болезненного расстройства и выявляются их изменения (лекарственный патоморфоз) в процессе терапии. В этих случаях, как совершенно правильно отмечалось Г. Глязером, одни лишь технические и статистические методы, оценивающие терапевтическое действие, неприменимы, ибо «механистическому мышлению и действиям свойственны тесные границы»<sup>1</sup>, что, видимо, неприемлемо для настоящего уровня развития клинической фармакологии. На базе работ по изучению новых препаратов обычно закладываются научно обоснованные рекомендации для комбинации двух или нескольких препаратов, разрабатываются меры по преодолению побочного действия (корректирующая терапия) и способы борьбы с осложнениями.

В клинической психофармакологии наиболее полно отражены общие особенности клинической фармакологии. Теория и практика современной фармакологии и психиатрии, учитывая специфику психотропного эффекта, суждение о котором в полном объеме возможно только у человека (в формулировке экспертов ВОЗ, к психотропным препаратам следует относить лишь средства, действующие

<sup>1</sup> Глязер Г. О мышлении в медицине. М., 1969, с. 199.



«на психическую функцию и жизненный опыт человека»), объясняют необходимость опережающего развития клинической психофармакологии по сравнению с другими областями фармакотерапии и определяют перспективность клинического скрининга новых психотропных препаратов. Экспериментально-фармакологические исследования в области психофармакологии имеют лишь вспомогательное значение. Данные клинического скрининга новых психотропных препаратов многими исследователями относятся к наиболее перспективным.

Основной целью проводившегося нами на протяжении 6 лет (1966—1972 гг.) исследования являлась попытка выявления общего и элективного в клиническом действии психотропных препаратов транквилизирующего типа, разработка на этой основе их систематики и дифференцированных показаний к применению в медицинской практике.

Учитывая выявленный уже первыми исследователями транквилизаторов наиболее выраженный терапевтический эффект у больных «пограничными» состояниями, с основной задачей тесно был связан вопрос о клинических проявлениях и динамике психозов, психопатий и близких к ним состояний в условиях современной медикаментозной терапии.

Для выполнения указанных задач основным методом исследования был избран клинический и психопатологический анализ, опирающийся на динамическое изучение больного с момента начала заболевания, исследование его состояния перед назначением терапии и проследживание изменений психического и соматического статуса в процессе всего курса лечения. Исходя из анамнестических данных и психопатологического анализа, определялась нозологическая и синдромальная характеристика заболевания и оценивался как непосредственный, так и отдаленный результат терапии. Благодаря этому создавались возможности для сопоставления действия разных препаратов в достаточно точно дифференцированных формах, субформах и вариантах болезненных расстройств. В свою очередь из этого вытекали заключения о предпочтительности клинического действия каждого препарата, определяющие дифференцированные показания к их назначению.

Важнейшей методической особенностью исследования



являлся сравнительный анализ действия транквилизаторов, заключающийся в том, что свойства каждого препарата изучались не изолированно, а в сопоставлении с другими средствами. Благодаря этому имелась возможность проследить как общие закономерности, так и частные, элективные особенности действия препаратов.

Всего было исследовано в клиниках отдела психофармакологии Московского института психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР и в амбулаторных условиях 886 больных, лечившихся всеми применяемыми в СССР транквилизаторами. Для сопоставления действия транквилизаторов с другими психотропными препаратами использовались наблюдения над больными, получавшими различные нейролептические и антидепрессивные средства.

При исследовании каждого препарата предпринимались попытки ответить на два вопроса: какой общей и элективно-специфической психофармакологической активностью обладает данный препарат и каково его место в ряду известных транквилизирующих средств. Для наиболее полного ответа на эти вопросы в ходе исследования возникла необходимость клиническую активность транквилизаторов условно рассматривать под разными углами зрения — с позиций общих закономерностей клинко-фармакологического действия и с точки зрения терапевтических возможностей при лечении отдельных заболеваний. В первом случае исследование производилось, исходя как бы «от препаратов», во втором — «от динамики болезненного состояния» в процессе терапии. В соответствии с этим изучение действия препаратов и изложение полученных данных в соответствующих главах книги условно можно разделить на два этапа, хотя и не всегда отделенных друг от друга во времени — предварительного широкого поиска общих закономерностей действия транквилизаторов и направленного, статистически контролируемого исследования, в ходе которого производился отбор для терапии больных преимущественно «пограничными» состояниями.

На основе выполнения основных клинических задач исследования представлялась возможной попытка установления некоторых корреляций между показателями клинического и экспериментально-фармакологического действия транквилизаторов. Предпосылкой для исследования этого вопроса являлась возможность совместной работы.



в психофармакологическом Центре совместно с сотрудниками лаборатории психофармакологии Института фармакологии АМН СССР.

При постановке этой задачи учитывалось, что, как показал анализ литературы, ко времени начала настоящего исследования отсутствовали специальные работы, посвященные установлению корреляций между экспериментальными и клиническими данными о действии транквилизаторов и разработке на этой основе рекомендаций для поиска новых препаратов.

При решении всех задач исследования специальное внимание было уделено методическим подходам к сравнительному клиническому и клинико-экспериментальному анализу действия транквилизаторов. Это нашло выражение в разработке в процессе проведения работы многомерного (так называемого «многовекторного») анализа клинического действия транквилизаторов.

Первые главы книги посвящены изложению собственных и литературных данных по всем основным вопросам исследования. В заключительных главах, исходя из анализа клинического действия транквилизаторов, предпринята попытка рассмотрения ряда общих вопросов современной психопатологии. Исследование в этом направлении свидетельствует о правомерности привлечения психофармакологического анализа не только к изучению непосредственно терапевтических, но и общепсихопатологических закономерностей.

В настоящем исследовании, посвященном главным образом общим вопросам клинической психофармакологии транквилизаторов, не ставилась задача изучения всех аспектов терапии «пограничных» состояний, при которых они оказались наиболее эффективными. Круг конкретно поставленных задач служил критерием отграничения и изучавшейся литературы, и собственных исследований. В частности, вопросы дифференцированной психотерапии, проведение которой в комплексе с медикаментозным лечением совершенно необходимо для достижения терапевтического эффекта, особенно при лечении больных психогенными расстройствами, в настоящем исследовании занимают лишь вспомогательное место и требуют специального изучения. Не рассматриваются и частные вопросы лечения с помощью транквилизаторов различных стадий, эпизодов, фаз психопатий и других «пограничных» состояний, тре-



бующие особого детального анализа. В этом отношении прослеживаются лишь общие закономерности действия транквилизаторов при основных формах «пограничных» состояний.

Учитывая наличие различных торговых (патентных) названий транквилизаторов и других упоминающихся в тексте психотропных средств, в большинстве случаев используются их основные («родовые») наименования, лишь в приводимых клинических наблюдениях применяются фирменные названия назначавшихся препаратов. Наиболее распространенные синонимы препаратов с транквилизирующим действием и их химическая структура указаны в таблице 2.

СО  
О Т  
СРЕДИ

Из всех  
еще в 1963  
низации зд  
торы (малы  
10 лет получ  
щее время в  
бенно часто  
странах. Б.  
ник в США,  
жении 5 лет  
принимали т  
ликобритани  
цептов тольк  
в то же врем  
рецептов м  
депрессанты  
ным Егеуна  
5 миллиард  
рые, наряду  
принимало о  
В большом  
итальянским  
подчеркивае  
масса психи  
лизирующег  
В настоя  
область пра  
хом не исп  
лизирующ



## ГЛАВА ПЕРВАЯ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТРАНКВИЛИЗАТОРАХ И ИХ МЕСТЕ СРЕДИ ДРУГИХ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Из всех психофармакологических средств, которых еще в 1963 году по подсчетам экспертов Всемирной организации здравоохранения было более 500, транквилизаторы (малые транквилизаторы, атарактики) за последние 10 лет получили наибольшее распространение и в настоящее время вероятно относятся к числу медикаментов, особенно часто назначаемых врачами во многих развитых странах. Б. Е. Вотчал (1965) упоминает об одной из клиник в США, где из 8500 больных, поступивших на протяжении 5 лет, 7500 до стационарирования самостоятельно принимали транквилизаторы. Dunlop подсчитал, что в Великобритании в 1968 г. было выписано 12,7 миллиона рецептов только на транквилизаторы группы бензодиазепина, в то же время на все нейролептические средства выписано рецептов меньше в 2 раза (6,1 миллиона), а на антидепрессанты — примерно в 3 раза (4,4 миллиона). По данным Egeyhan в 1970 году в США было использовано 5 миллиардов ампул и таблеток транквилизаторов, которые, наряду с другими психоактивными препаратами, принимало около  $\frac{1}{3}$  населения в возрасте от 17 до 73 лет. В большом социологическом исследовании, проведенном итальянскими психиатрами (Rossi с соавторами, 1969) подчеркивается, что в амбулаторных условиях основная масса психически больных получает препараты транквилизирующего действия.

В настоящее время вряд ли найдется хотя бы одна область практической медицины, в которой врачи с успехом не использовали бы психотропное действие транквилизирующих препаратов. Огромное число больных, при-



мающих транквилизаторы, не только в психиатрической, но и в общемедицинской практике, наряду со все увеличивающимся числом препаратов, обладающих транквилизирующим эффектом, делает оправданной и необходимой разработку вопросов их клинической фармакологии.

Знакомство с литературой, посвященной различным аспектам действия транквилизаторов, показывает известную неполноту освещения ряда вопросов и противоречивость точек зрения исследователей. Вместе с появлением большого числа препаратов, относимых к группе транквилизаторов, теряется дифференцированное понимание специфичности их клинического и экспериментально-фармакологического действия. До настоящего времени отсутствует общепринятая классификация препаратов транквилизирующего типа, имеющиеся показания к их назначению строятся главным образом на недифференцированной оценке психического состояния без учета психологической принадлежности, формы, стадии, варианта болезненного процесса и особенностей клинического действия каждого препарата. Такой подход к использованию психотропных препаратов, по мнению ведущих отечественных клиницистов, не может обеспечить выявление обоснованных показаний для их применения и своевременного определения прогноза терапии.

Исходя из этого, для решения поставленных в исследовании задач нам представлялось необходимым прежде всего установить основную направленность психотропного действия транквилизаторов и сопоставить ее со своеобразием терапевтического эффекта, вызываемого другими психофармакологическими препаратами.

#### ОСНОВНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Большинством авторов, изучавших мепробамат, триоксазин, производные бензодиазепина и другие транквилизаторы, как следует из многочисленных литературных сообщений, обращалось внимание на преимущественное терапевтическое воздействие всей группы рассматриваемых препаратов на певротические и невротоподобные расстройства. Этот факт, признаваемый всеми исследователями, нами положен в основу и изучался с точки зрения выяснения главной направленности клинического действия



транквилизаторов. Для его уточнения рассмотрим и сопоставим ряд больных, наблюдавшихся во время терапии транквилизаторами и другими психотропными средствами.

Наблюдение 1. Больная Б., 30 лет.

Анализ. Наследственность нервно-психическими заболеваниями не отягощена. Отца не помнит. Мать отличается спокойным, выдержанным характером.

Родилась в срок, росла и развивалась нормально. Детские инфекционные заболевания перенесла в легкой форме. Отличалась ровным настроением, была ласковым, общительным ребенком. Хорошо училась в школе, активно занималась общественной работой, среди подруг считалась «заводилой», была пастойчивой и обычно добивалась поставленных целей. В возрасте 15—16 лет, после начала менструаций, несколько изменилась по характеру, стала легко возбудимой и обидчивой.

После окончания школы поступила в педагогический институт, занималась с интересом, отличалась склонностью к организационной деятельности, самостоятельностью решений и поступков. Окружающие говорили, что у нее «неудобный», «несговорчивый» характер. По распределению была направлена на работу в школу отдаленного района на Севере. Несмотря на тяжелые бытовые условия и трудности на работе, сумела быстро организовать свою жизнь. Вскоре была назначена директором школы, которая под ее руководством стала одной из лучших в районе. Отличалась настойчивостью, «твердым характером», стремилась всегда быть справедливой в отношениях с подчиненными. В возрасте 23 лет вышла замуж. Легко раздражалась, когда муж не выполнял ее просьбы, в этих случаях была «жесткая» и стремилась им командовать, что нередко приводило к скандалам. После рождения ребенка, в связи с увеличившимися заботами, ссоры с мужем участились. Через 3 года совместной жизни разошлась с ним. Разрыв с мужем восприняла как облегчение жизни, оставалась деятельной, жизнерадостной.

Спустя год вторично вышла замуж. Уже после замужества узнала, что второй муж злоупотребляет алкоголем. Пыталась отучить его от пьянства, дома часто бывали ссоры, во время которых несколько раз была избита мужем. Тяжело переживая, скрывала это от соседей и знакомых. Отправила дочку к своей матери в деревню, была уверена, что постепенно сможет перевоспитать мужа. На работе в школе оставалась деятельной и бодрой. Вскоре муж начал предъявлять необоснованные обвинения в неверности, следил за каждым ее шагом. Страдала в связи с этим, постоянно доказывала мужу, что любит его. Однажды, вскоре после очередного скандала, когда была избита мужем, почувствовала себя одинокой и несчастной, долго плакала, не знала как поступить. В последующем в течение нескольких месяцев было пониженное настроение, почти постоянные головные боли, быстро утомлялась и раздражалась, по ночам плохо спала. В этот период несколько раз отмечались своеобразные приступы, во время которых задыхалась, к горлу «подступал комок», ощущала то озноб, то жар, казалось, что «не хватает» воздуха, покрывалась потом. Эти состояния обычно заканчивались мочеиспусканием.



По рекомендации врача принимала приблизительно в течение месяца аминазин в дозе до 75 мг в день. После приема препарата становилась вялой и малоподвижной, появлялась «ленивость», ничего не хотелось делать, «мысли как-то затягивались». Несмотря на внешнее спокойствие, «на душе» полного покоя не наступило, хотя и появилось некоторое «равнодушие» ко всему окружающему. Под действием аминазина несколько улучшался ночной сон — легче засыпала, однако по утрам было «тяжело проснуться», а в течение дня клонило в сон, хотелось лежать в постели. В процессе лечения аминазином «приступы» не только не прекратились, а наоборот, участились и стали сопровождаться не отмечавшейся ранее «дрожью всего тела». В связи с этим прекратила прием аминазина. В течение нескольких дней после этого состояние несколько улучшилось за счет появления «свободы движений и мыслей», снижения вялости, некоторого улучшения настроения и фактически вернулось к исходному перед назначением аминазина. Стала безразлично относиться к своим служебным обязанностям. Уговорила мужа уехать в Крым и лечиться от алкоголизма; несмотря на его отъезд, состояние не улучшалось. Часто получала от мужа письма, в которых он просил, чтобы она приехала к нему. Оформила отпуск и поехала к мужу. Однако во время встречи муж был недоволен приездом и равнодушен к ней. Узнала, что у мужа есть любовница. Тут же решила уехать к матери в деревню. Сев в самолет, почувствовала, что задыхается, «в горле был ком, что-то сдавливало», плакала, причитала, казалось, что «вся жизнь рухнула». В Москве была снята с самолета и доставлена в медпункт. В этот период несколько успокоилась и была отпущена домой к родственникам. В последующие два дня была плаксива, подолгу сидела, не меняя позы и уставившись в одну точку, говорила, что ей все безразлично, ничто ее не волнует и не радует. Сама обратилась к дежурному городскому психиатру и была стационарирована.

Патологических изменений при соматическом обследовании не было обнаружено.

Неврологическое обследование также не выявило признаков органического поражения ЦНС.

Электроэнцефалографическое исследование (заключение): имеются диффузные изменения электрической активности, свидетельствующие о снижении функционального состояния коры головного мозга, локальных патологических знаков не выявлено.

Психическое состояние. При поступлении в больницу растеряна, плачет, преобладает печальное выражение лица, стремится быть в отделении одна, с больными не разговаривает. Будучи приглашена во врачебный кабинет, с желанием рассказывает о своем состоянии, считает себя нервно больной, просит ей помочь. Говорит, что ее внутренний мир изменился, она потеряла в себе уверенность, «из волевого сильного директора школы превратилась в слабенькую, раскисшую женщину». Говоря об этом, навзрыд плачет, покрывается капельками пота, задыхается, начинает дрожать. Заявляет, что первы у нее «расшатаны до предела», она не может управлять собой. При обращении к ней в приказном тоне, несколько успокаивается, извиняется за свое поведение. В продолжении беседы состояние особенно ухудшается во время обращения к больной с вопросами о ее взаимоотношениях с му-



жем. Заявляет, что, несмотря ни на какие унижения, продолжает его любить. После долгих расспросов стыдливо говорит, что не может себе представить, что у нее не будет интимной близости с мужем. В ответ на попытки психотерапевтического воздействия замыкается. Заявляет, что никто не в состоянии понять всей тяжести ее состояния, все советы, которые ей дают, она знает сама, но все они «слишком наивны» в ее положении.

В первые дни пребывания в отделении указанное состояние сохраняется, настроение постоянно сниженное, жалуется на отсутствие аппетита. Ест после длительных уговоров, не следит за своим внешним видом. При обращении к ней больных или персонала с успокоительными словами иногда раздражается, становится злобной, внезапно начинает метаться по отделению, причитает, навзрыд плачет. В течение дня по несколько раз возникают «приступы удушья», сходные с наблюдавшимися при поступлении. По ночам спит очень мало, лежит в постели с открытыми глазами, иногда, уткнувшись в подушку, плачет.

Динамика состояния во время терапии. На 3 день поступления начата терапия напотоном. К 8 дню лечения доза доведена до 30 мг в день. За это время состояние практически не изменилось. В связи с этим переведена на лечение доксепином. К 4 дню терапии (доза 40 мг) исчезла напряженность, значительно упорядочилось поведение в отделении, стала следить за своим внешним видом. Отмечает, что «на душе стало легче», «улучшилось настроение», хотя по-прежнему не видит выхода из создавшейся жизненной ситуации. Наряду с этим сохраняются плохой ночной сон и «приступы удушья», не изменившиеся в своей интенсивности. Удастся выяснить, что этим «приступам» всегда предшествует какое-либо воспоминание об оскорблениях со стороны мужа или о том, что ее личная трагедия теперь известна «всему району». Несмотря на повышение к 20 дню терапии дозы доксепина до 125 мг, дальнейшей динамики состояния не отмечалось. В связи с этим больной назначено комбинированное лечение доксепином (доза 100—125 мг) и седуксеном (в первые 10 дней внутримышечно — 30 мг в день, в последующем — в этой же дозе внутрь). После первой же инъекции седуксена почувствовала «давно забытую внутреннюю уравновешенность». С этого момента полностью исчезли «приступы удушья», нормализовался ночной сон, поведение стало полностью упорядоченным, начала выходить на прогулки. Написала письмо матери. Рассказала, что она «наконец вновь обретает себя», стала способна «без истерики» давать оценку своему положению. По мере продолжения терапии остается спокойной, настроение ровное, убеждена, что сможет решить стоящие перед ней проблемы, с полной критикой относится к своему поведению. Приняла решение о разводе с мужем, написала ему об этом письмо. На 26 день комбинированного лечения доксепином и седуксеном выписалась из больницы, решив за оставшиеся дни своего отпуска оформить перевод и переехать на новое место жительства к своей матери.

Ка т а м н е з. Через полгода сообщила в письме, что развелась с мужем, переехала на новое место, работает заведующей учебной частью школы. Настроение ровное, хотя временами и сохраняется не свойственная ей ранее повышенная раздражительность. Периодически в течение двух недель принимает седуксен,



приносящий ей успокоение и «снимающий душевную напряженность».

В рассмотренном наблюдении перед началом терапии состояние больной определялось полиморфными невротическими расстройствами с элементами растерянности, свидетельствовавшими об «остроте» переживаний, преобладанием депрессивных, истерических расстройств и вегетативных пароксизмальных дисфункций, возникновение которых было тесно связано с обострением невротических переживаний.

Развитие заболевания в данном случае представляется возможным рассматривать в двух планах. С одной стороны, как начавшееся за 2—3 года до стационаризации после первых неудач в личной жизни и прогрессивно усложняющееся под влиянием хронической психотравмирующей ситуации. С другой стороны, как реакцию на последнюю ссору с мужем, что послужило непосредственной причиной развития острого невротического состояния. Нам представляется, что указанные пути развития заболевания следует учитывать в единстве, имея в виду, что многолетняя и разноплановая психотравмирующая ситуация явилась причиной невротического развития личности. Причем, в этот период длительное время преобладала невротическая депрессия, дополненная в последующем появлением вегетативных пароксизмальных дисфункций и истерических включений. Дальнейшее развитие заболевания в известной мере можно отнести к декомпенсации невротического развития под влиянием психогенно травмирующей ситуации.

Терапия аминапином, назначавшаяся на этапе невротической депрессии, протекавшей с интеллектуальной и моторной заторможенностью, ухудшила состояние за счет привнесения седативного и сомнолепного эффектов, а также за счет усиления и усложнения структуры астенических, субдепрессивных и вегетативных нарушений.

Назначение напотопа на высоте развития острой полиморфной невротической симптоматики оказалось безэффективным. В отличие от этого, доксепин уже к 4 дню лечения способствовал изменению состояния в виде редукции прежде всего аффективной выраженности невротической депрессии и снятия актуальности переживаний больной. Важно отметить, что доксепин не способствовал уменьшению вегетативных расстройств и нормализации ночного



сна. Присоединение к доксепину седуксена (уже после первой же инъекции) сняло все пароксизмальные вегетативные расстройства и углубило транквилизирующее влияние доксепина. Таким образом, на этом примере наглядно видна разница в действии транквило-антидепрессанта доксепина, чье действие «прицельно» адресуется к невротической депрессии, и транквилизатора с широким, универсальным кругом действия — седуксена. Однако общим в действии этих двух препаратов было нормализующее влияние главным образом на эмоциональную окраску отношения больной к травмирующей ситуации, которая никуда не исчезла и полностью сохранила свое значение к моменту выписки больной из стационара. В силу этого и благодаря появившейся после снятия остроты состояния возможности психотерапевтического влияния, создались возможности для нахождения больной наиболее рационального пути разрешения сложной для нее жизненной ситуации. Тот факт, что больная, как свидетельствуют катamnестические данные, справилась с этой задачей, свидетельствует о возможности терапевтического действия транквилизаторов при дезадаптации поведения больных невротическими расстройствами и показывает необходимость единства в этих случаях медикаментозного лечения и психотерапии.

Вытекающее из приведенного анализа положение о том, что транквилизирующее действие (в данном случае седуксена и доксепина) осуществляется главным образом при помощи эмоционально-аффективного успокоения больных с невротическими расстройствами, нуждается в дальнейшем уточнении и сопоставлении с характером основной направленности клинического эффекта других психотропных препаратов. Для этого обратимся к следующим наблюдениям.

Наблюдение 2. Больная В., 38 лет.

Анамнез. В семье психически больных не было. Отец погиб во время войны, был жизнерадостным, веселым, заботливым, общительным человеком. Мать работает на ткацкой фабрике, по характеру спокойная, рассудительная, общительная. Имеет двух братьев и трех сестер, живущих в различных городах. Они здоровы и не отличаются патологическими чертами характера.

Беременность у матери и роды протекали без особенностей. Больная родилась в срок, в детские годы развивалась правильно. Росла веселым, жизнерадостным ребенком, стремилась постоянно находиться в кругу сверстников.

С 7 лет начала посещать школу, успеваемость была средней,



выделялась среди подруг оживленностью, веселостью и общительностью. После окончания 7 классов в связи с началом войны была вынуждена уйти из школы и поступить на работу. В течение 4 лет работала на фабрике браковщицей. С работой справлялась успешно, часто перевыполняла план, имеет несколько благодарностей. По характеру оставалась общительной, была «душой общества», имела много подруг и друзей.

В 1945 году была временно направлена на физическую работу в цех, очень уставала, была расстроена в связи с изменением характера работы. Вскоре стала плохо спать по ночам. Настроение стало пониженным. Наряду с этим появилась растерянность, к чему-то прислушивалась, временами громко кричала, плакала, гримасничала, застывала на короткое время в одной позе, речь стала бессвязной. В связи с неправильным поведением была осмотрена в поликлинике невропатологом и в течение 2 недель лечилась в домашних условиях спотворными препаратами. Состояние улучшилось, говорила о том, что «пришла в себя». Рассказывала, что казалось, что ее окружают неземные люди, колдуны, видела «как во сне», что они торопятся, переодеваются, шумят, толкаются. Окружающее было «интересным и страшным...» После перенесенного приступа заболевания вскоре вернулась на работу. Никаких изменений в характере родные и знакомые не отмечали, на работе никто не знал о том, что у нее было «нервное состояние». Вскоре вышла замуж. В связи с тем, что муж изменял ей, спустя несколько месяцев, развелась. Через год вторично вышла замуж, однако и с этим мужем вскоре разошлась, так как он злоупотреблял алкоголем. Переехала в Москву к старшей сестре. Около года работала домработницей, затем, получив комнату при домоуправлении, начала работать паспортисткой при ЖЭКе. По характеру оставалась веселой, общительной, имела много подруг, читала книги, интересовалась новыми кинофильмами, регулярно писала матери письма, рассказывая о себе.

В 1959 году после перенесенного гриппа стала плохо спать, нечетко понимала происходящие вокруг нее события, стала злобной, раздражительной, говорила о том, что «мысли путаются», неожиданно в страхе начинала бежать по улице. В связи с неправильным поведением была стационарирована в психиатрическую больницу, где находилась в течение 2 недель. В отделении была растерянной, тревожной, малодоступной, не могла точно назвать число, почти постоянно зачарованно улыбалась, иногда застывала в одной позе. На 3—4 день стационарирования стала спокойной, рассказывала, что казалось, будто она находится «на том свете», окружающих больных принимала за мертвецов, вставших из могил, казалось, что идет «подземная война». Ко времени выписки с полной критикой оценивала все болезненные расстройства.

В последующем еще трижды отмечались аналогичные приступы, во время которых на 1,5—2 месяца стационарировалась в психиатрические больницы.

Постепенно изменилась по характеру, стала отличаться замкнутостью, неразговорчивостью, художественную литературу перестала читать, лишь изредка ходила в кино. Временами отмечались периоды пониженного настроения, возникавшие спонтанно и заключающиеся в «тягостном душевном настроении», повышении раздражительности и злобности.



За два месяца до настоящего стационарирования перенесла гриппозное состояние. После этого стала задумчивой, растерянной, постоянно чему-то улыбалась, плохо спала по ночам, неожиданно начинала смеяться, не могла спокойно сидеть за рабочим столом. В течение недели по совету родственников получала элениум до 40 мг в сутки, однако никаким изменениям в состоянии это не способствовало. В связи с неправильным поведением была стационарирована в психиатрическую больницу.

Динамическое наблюдение за соматическим и неврологическим состоянием до начала лечения и в процессе терапии никаких патологических отклонений не обнаружило, об этом же свидетельствуют результаты лабораторных исследований.

Психическое состояние. Растеряна, ходит по отделению с постоянно зачарованным взглядом, движения отличаются плавностью. Набрасывается на проходящих по коридору больных, пытается взобраться им на спину, при этом смеется, по-детски кричит: «но, пошла моя лошадка...». Временами в страхе мечется по отделению, в это время усиливается растерянность, лицо покрывается мелкими капельками пота, становится то бледным, то пятнисто-красным. На вопросы врачей обычно не отвечает, иногда неожиданно выкрикивает отдельные, не связанные между собой слова. Многократно в течение дня на короткое время застывает в одной позе, при этом мышечный тонус остается вялым, определяется восковидная гибкость.

Наряду с указанным состоянием, в течение дня на некоторое время становится спокойной, поведение упорядочивается, охотно ест, соглашается пройти во врачебный кабинет. Во время беседы остается растерянной, оживленное выражение лица быстро сменяется подавленностью, появляются слезы. К вопросам врачей относится настороженно и недоверчиво. В окружающем месте и времени ориентирована нечетко, заявляет, что она стала «какая-то не такая, кругом все кружится...», ей «страшно и интересно...». Предположительно говорит о том, что находится в «особом пространстве», однако подробно о своих переживаниях не рассказывает, считая, что сама не разобралась в состоянии и поэтому не может ничего сказать. Замечает, что ее окружают неземные люди со странными лицами, однако подробно описать их не может. Неожиданно спрашивает врача, указывая на умывальник: «Зачем в кабинете этот аппарат?» Подойдя к умывальнику, долго его осматривает, внезапно начинает смеяться, гримасничать. Усиливается растерянность, в страхе, со слезами на глазах просит отпустить ее и начинает стучать кулаком в дверь.

Динамика состояния во время терапии. В таком состоянии начата терапия галоперидолом. Первая суточная доза составляла 1 мг (в таблетках внутрь).

На 2 день лечения значительно уменьшилась растерянность, ночью впервые за дни обострения болезни хорошо спала.

К 5 дню терапии (суточная доза 4 мг) стала спокойной, выполняет режим отделения, охотно беседует с врачами. С безразличным видом рассказывает о своих переживаниях. Сообщает, что находится в особом, космическом мире, между небом и землей. Испытывает ощущение полета. Перед глазами видит «солнечную массу». Ощущает воздействие «потоков света». Говорит о том, что ее окружают ярко одетые люди — «здесь есть знакомые и незна-



комые». Они говорят между собой, слышит «шум толпы». Она знает, что находится в больнице, однако тут же добавляет, что больница, видимо, расположена не на земле.

К 6—7 дню терапии (5 мг в сутки) неизменно правильно ведет себя в отделении, охотно рассказывает о переживаниях. Говорит, что «все страсти» особенно «разыгрываются» перед сном. Днем же начинает понимать, что у нее имеются болезненные расстройства. Сравнивает свое состояние со сновидениями, говорит о том, что ей снится «космический сон». До начала лечения ей было «страшно и интересно», а теперь у нее появилось безразличие к «видениям».

В дальнейшем, до 14 дня терапии (доза галоперидола 5—6 мг в сутки), несмотря на вполне упорядоченное поведение, критически свои переживания не оценивала, считая, что все происходит в действительности.

Сознание болезни и критика к имевшимся расстройствам появились на 15—16 день лечения (суточная доза 6 мг). К 17 дню терапии была спокойна, тяготилась обстановкой отделения, об имевших место болезненных переживаниях говорила неохотно, отмечая, что ей не хочется о них вспоминать. С полной критикой оценивала как факт заболевания, так и свое неправильное поведение.

На 21 день стационарирования была выписана из больницы, рекомендована амбулаторная терапия галоперидолом в дозе 4 мг в сутки. В течение 8 дней галоперидол был постепенно отменен. Через 10 дней после выписки вышла на работу.

В рассмотренном наблюдении заболевание началось в возрасте 19 лет с остро развившегося после гриппа кататоно-онейроидного приступа. После выхода из острого состояния никаких характерологических изменений не отмечалось. Второй приступ заболевания развился спустя 14 лет после перенесенного гриппа и по клинической картине и длительности (около 2 недель) был сходен с первым приступом болезни.

К моменту назначения галоперидола во время шестого приступа болезни постепенно нарастающие, хотя и незначительно выраженные изменения личности в виде эмоциональной уплощенности, аутизма, снижения интересов, наряду с появлением психопатоподобных черт в поведении, не оставляли сомнений в диагнозе шизофрении. Периодическое течение, кататоно-онейроидный синдром, определявший состояние во всех приступах, позволяют говорить с кататоно-онейроидной форме шизофрении. С точки зрения проводимого терапевтического анализа важно отметить, что перед назначением галоперидола состояние характеризовалось резким моторным возбуждением, сопровождавшимся растерянностью, тревогой, зачарованным



выражением лица, малопонятной речью с элементами разорванности, плавностью, пластичностью движений. Иногда выраженное рече-двигательное возбуждение сменялось субступором с восковой гибкостью.

Попытка терапии больной элениумом не способствовала заметному изменению состояния. В отличие от этого, назначение галоперидола в течение первых же суток уменьшило растерянность и привело к моторному успокоению. Вслед за этим нормализовался ночной сон. В дальнейшем, к 5 дню лечения при относительно небольшом повышении суточной дозы галоперидола, больная стала полностью доступной и рассказала содержание своих переживаний, о существовании которых раньше можно было только догадываться по ее поведению. Сновидно-фантастический бред потерял остроту и аффективную насыщенность, больная стала как бы безразличной к нему. При продолжении терапии быстро появилось критическое отношение к неправильному поведению и всем имевшим место болезненным переживаниям, что дало возможность выписать больную из стационара.

Как и в приведенном наблюдении, у многих больных онейроидной кататонией назначение галоперидола обычно быстро изменяет состояние. Прежде всего наступает моторное успокоение — больные становятся спокойными, их поведение упорядочивается. Вслед за этим появляется доступность, больные обычно спокойно рассказывают об окружающих их «мертвецах», о происходящем «космическом полете», об идущей «атомной войне», описывая при этом особенности «неземных людей». Одна из наших больных, вытягивая вперед руку, спокойно говорила, что пытается поджечь ее в окружающем пламени. Происходит своеобразное «расщепление» психопатологического синдрома, онейроид протскает как бы «на холоду», с полной доступностью больным. Если при спонтанном течении онейроидного приступа или при его терапии нейролептическими средствами из группы алифатических производных фенотиазина (например, аминазином) о характере переживаний больных можно лишь догадываться, основываясь на их поведении (В. Н. Фаворина, 1956; Mayer-Gross, 1932; Медина, 1950; Стоянов, 1968 и др.), то галоперидол (как и другие нейролептики, производные бутирофенона) уже в первые дни лечения как бы «проявляет» характер онейроидных переживаний (Ю. А. Александровский,



1963). Образно говоря, можно сказать, что галоперидол помогает в этих случаях взглянуть на обстановку грезоподобных переживаний глазами самого больного.

Вслед за наступлением в первые дни лечения успокоения и появления доступности, в процессе дальнейшей терапии наступает полное исчезновение онейроидных расстройств с появлением их критической оценки. В этот период обращает на себя внимание большая изменчивость клинической картины, мерцание психопатологической симптоматики, что выражается в быстрой смене состояний ориентированности и дезориентировки, в лабильности эмоциональных расстройств, в изменчивости полиморфной картины кататонического возбуждения и ступора и т. д. При этом, однако, неизменно сохраняется доступность больных и отсутствие эмоционально насыщенных отношений к переживаниям.

Все сказанное свидетельствует о своеобразном «расслоении» онейроидного кататонического симптомокомплекса под влиянием галоперидола, что, вероятно, указывает на патогенетическую неоднородность составляющих его частей и различное влияние на них препарата.

Прежде чем вернуться к анализу общей направленности действия транквилизаторов и рассмотреть их специфический характер влияния на эмоционально-эффективные расстройства по сравнению с другими психолептическими препаратами, рассмотрим еще одно наблюдение.

**Наблюдение 3. Больная С., 22 лет.**

**Анамнез.** Наследственность нервно-психическими заболеваниями не отягощена. Беременность и роды у матери протекали без особенностей, раннее развитие правильное. В детские годы перенесла скарлатину, корь, дизентерию.

Росла общительным, подвижным ребенком, отличалась упрямством, некоторой скрытностью. С 7 лет начала посещать школу. Училась неровно, так как бывали периоды «грустного настроения», когда «ничего не хотелось делать». Регулярно переходила из класса в класс, всегда имела много подруг, вела общественную работу, интересовалась литературой, искусством. Окончив 10 классов, поступила на канцелярскую работу, продолжая по вечерам учиться в педагогическом училище.

В возрасте восемнадцати лет, вскоре после смерти бабушки, стала угрюмой, подавленной, перестала следить за своей внешностью, ощущала «пустоту» в голове, говорила, что «мысли текут медленно». Никуда не выходила из дома, часто сидела, не меняя позу, жаловалась на «сердечную тоску», боли в мышцах, на то, что «сжимается грудь», «сдавливается голова». Говорила, что «перестала чувствовать окружающее», оно «как-то отодвинулось,



потеряло свой цвет». Считала себя плохим человеком, замечала, что окружающие знают об этом и смотрят на нее «с ухмылкой». Состояние обычно улучшалось к вечеру, по утрам же чувствовала себя хуже.

Через 4 месяца настроение выровнялось, перестала высказывать жалобы, критически оценивала болезненное поведение. Стала веселой, общительной, возобновила работу и учебу в училище.

Спустя 1,5—2 месяца вновь постепенно начало развиваться депрессивное состояние, аналогичное первому, продолжавшееся в течение 10—11 месяцев. В отличие от первого приступа болезни, отмечалась более выраженная тоска с суицидальными тенденциями. Спустя два года состояние постепенно начало изменяться — стала особенно веселой, встречалась со многими молодыми людьми, всем обещала выйти замуж. Переменила несколько мест работы, внезапно уехала в курортный город, была крайне легкомысленной, беззаботной, много смеялась, почти не спала по ночам.

Через 3 месяца повышенное настроение в течение 2—3 дней сменилось «гнетущей тоской» — вновь стала малоподвижной, говорила, что она плохой человек, «недостойный жизни». В доказательство этого приводила многие незначительные факты из своей жизни. Спустя 4 месяца вновь появилось повышенное настроение. В связи с неправильным поведением была стационарирована в психиатрическую больницу, где находилась в течение 3 месяцев. Судя по записям в истории болезни, психическое состояние характеризовалось повышенным настроением, расторможенностью, подвижностью. Была отмечена легкость, поверхностность в суждениях, многоречивость, во время беседы быстро переходила с одной темы на другую, шутила, смеялась, больной себя не считала. В отделении была крайне несдержана, шумлива, во время прогулок пыталась знакомиться с мужчинами. Как правило, никогда не сидела на одном месте, почти постоянно была в движении, знала о всех событиях, происходивших в отделении.

В процессе лечения углекислым литием и аминазином поведение стало упорядоченным, правильно себя вела, с полной критикой относилась к болезненному состоянию.

Вскоре после выписки вновь появилось повышенное настроение и неправильное поведение, в связи с чем была стационарирована в психиатрическую больницу.

Со стороны внутренних органов и центральной нервной системы при динамическом обследовании никаких патологических отклонений не обнаружено.

**Психическое состояние.** Возбуждена, многоречива, шумлива, с врачами и персоналом держится развязно, во время беседы кладет ноги на соседний стул. Мимика подвижная, часто улыбается, шутит, смеется, быстро переходит с одной темы на другую. В отделении постоянно на ногах, поет, танцует, во все вмешивается, сочиняет и декламирует стихи, рисует «любовные сцены». Увидев в окно мужчин, кричит, что хочет с ними познакомиться, врачам-мужчинам объясняется в любви. Временами возбуждение усиливается, становится злобной, требовательной, бегает по коридору, вскакивает на клавиши рояля, пытается организовывать драку больных, сама же при этом отходит в сторону и, смеясь, говорит, что она — «хозяйка отделения...» Очень охотно разговаривает с врачами, дает меткие характеристики окружаю-



щим ее больным и персоналу. Говорит, что «в голове много планов», на первом месте перед ней стоит задача «пользоваться всеми благами жизни».

Динамика состояния во время терапии. В таком состоянии была назначена терапия галоперидолом, которая продолжалась в течение 28 дней с максимальной дозой в 50 мг. Первая суточная доза составляла 2 мг, разовая — 0,5 мг (внутримышечно). Никаких изменений в состоянии, за исключением кратковременного снижения интенсивности возбуждения через 15–30 минут после очередной инъекции галоперидола, не наблюдалось.

После отмены лечения галоперидолом терапия аминазином и плегوماзином способствовала быстрому обрыву приступа. Выйдя из больницы, оставалась веселой, жизнерадостной, имела множество жизненных планов. Поступила на работу учительницей начальных классов, в течение 6 месяцев успешно работала. В последующем вновь развился приступ заболевания, аналогичный предыдущему. При стационарировании в больницу была начата терапия тизерцином. В первый же день лечения вскоре после приема 25 мг препарата уснула, сон продолжался в течение 7–8 часов. Проснувшись, отметила, что ей стало «значительно спокойнее», «исчезла буря мыслей в голове», «появилась возможность сосредоточиться». С 3 дня терапии (50 мг тизерцина) больная правильно себя вела, помогала персоналу, тяготилась обстановкой отделения, с любовью отзывалась о своих родных, с полной критикой относилась к болезни, отмечала, что у нее в настроении наступила «золотая середина». На 18 день стационарирования выписана из больницы. Ремиссия высокого качества продолжалась в течение 2 лет.

В рассмотренном наблюдении заболевание началось в восемнадцатилетнем возрасте после психогенной травмы с появления депрессии. Необходимо отметить, что еще до этого времени у больной отмечались частые колебания настроения, в связи с чем неровно училась в школе. Как первый депрессивный приступ, так и последующие характеризовались «тоской на сердце», двигательной, интеллектуальной и эмоциональной заторможенностью. Тоска сопровождалась чувством дереализации — больная отмечала, что «окружающее потеряло цвет и яркость», «отодвинулось на второй план». Наряду с этим мучительно воспринимала собственное бесчувствие.

Депрессивные состояния отличались суточными колебаниями настроения и протекали с некоторыми послаблениями, во время которых могла короткое время выполнять несложную работу.

Маниакальные состояния характеризовались повышенным настроением, заразительной веселостью с постоянным смехом и шутками. Наряду с этим, отмечалось идеаторное, речевое и двигательное возбуждение, множество жизненных планов, усиление влечений.



Течение болезни, структура депрессивных и маниакальных состояний, в которых главенствующее место занимают аффективные нарушения, отсутствие во все периоды болезни бредовых и галлюцинаторных включений, позволяют диагностировать маниакально-депрессивный психоз. Подтверждением правильности этого диагноза является отсутствие между приступами заметных признаков дефекта личности.

Терапия галоперидолом, проводившаяся во время маниакальной фазы заболевания, была по существу безэффективной. Назначение после отмены галоперидола аминазина способствовало быстрому улучшению в состоянии. Во время терапии тизерцином одного из последующих маниакальных состояний, уже в первые два дня лечения при небольших дозах (25—30 мг в сутки), наступило значительное улучшение, а вскоре и полный выход из приступа с длительной ремиссией.

Оставляя в стороне многие вопросы, вытекающие из настоящего наблюдения, следует подчеркнуть наиболее важное для настоящего исследования положение — у больной маниакально-депрессивным психозом галоперидол, примененный при выраженном маниакальном возбуждении, значительного терапевтического влияния не оказал. Лечение нейролептическими препаратами фенотиазинового ряда (аминазином, а особенно тизерцином) способствовало наступлению значительно большего терапевтического эффекта.

Как следует из приведенного и аналогичных ему наблюдений, терапия галоперидолом больных с «чистым» маниакальным возбуждением оказывается недостаточно эффективной, в то время как назначение этим больным аминазина и тизерцина способствует быстрому снятию остроты симптоматики. Таким образом, можно думать о том, что галоперидол преимущественно действует не вообще на маниакальный аффект у психически больных, а на психотическую симптоматику, сопровождаемую аффективной насыщенностью переживаний.

Наряду с этим, в приведенном наблюдении выявилась разница в клиническом действии аминазина и тизерцина (представители группы нейролептических препаратов группы фенотиазина) и галоперидола (представитель группы бутирофенона). Первые препараты, обладающие наиболее выраженным седативным и сомнолентным эффек-



том, купируют маниакальное возбуждение через фазу глобальной психоплегии. Галоперидол, не обладающий аналогичным клиническим действием, оказался в этих случаях безэффективным. Вместе с тем, избирательное воздействие галоперидола на психопатологическую продукцию, сопровождающую маниакальное возбуждение, оказалось выше, чем у этих препаратов.

Действие галоперидола на «чистое» маниакальное возбуждение в рамках маниакально-депрессивного психоза оказывается незначительным. Вместе с тем, тот факт, что нейролептические препараты группы фенотиазина (прежде всего тизерцин), как было показано на конкретном примере, при наличии «чистой мании» обладают большими терапевтическими возможностями, чем галоперидол, свидетельствует о разных путях действия нейролептических препаратов на аффективные расстройства. Успокоение больных, в том числе и при маниакальном возбуждении, при действии аминазина и тизерцина, наступает через фазу сна. На эту особенность в действии тизерцина указывается в отечественной литературе в работах М. С. Зелевой (1962), Г. Я. Авруцкого (1964), Л. Г. Эфендиевой (1964) и др. Галоперидол же не вызывает значительного сомнолентного эффекта. Таким образом, создается предпосылка считать незначительную эффективность галоперидола при наличии маниакального возбуждения связанной с отсутствием значительного сомнолентного действия.

Об «избирательности» действия галоперидола на галлюцинозную-бредовую симптоматику свидетельствуют и проведенные нами ранее наблюдения над больными депрессивно-параноидной формой шизофрении, где нарушения аффективной сферы, в отличие от бредовых и галлюцинаторных переживаний, почти не поддаются регрессу под действием этого препарата (Ю. А. Александровский, 1964).

Итак, во всех приведенных наблюдениях при различных эмоциональных и аффективных нарушениях удавалось достигать успокаивающего, транквилизирующего и купирующего возбуждение действия при помощи назначавшихся транквилизаторов и нейролептиков. Оно выражалось прежде всего в снижении аффективной захваченности и насыщенности психопатологических расстройств с последующей их редукцией. Однако в первом наблюдении, где статус определялся главным образом невротиче-



ческими расстройствами, терапевтический эффект нейролептических препаратов (аминазин) был незначительным, а на определенных этапах терапевтического курса даже способствовал ухудшению состояния. Это выражалось в появлении симптоматики собственно психотропного действия аминазина и практически не зависело от видоизменения имевшихся «фоновых» невротических расстройств. Уже в первый день терапии наблюдалось замедление движений, вялость, ощущение «затягивания» мыслей. В ходе терапии аминазином у больной отмечалось снижение инициативы, появление не свойственной ранее «лени» и желания постоянно лежать в постели. Указанные явления усиливали и усложняли структуру астенических расстройств и невротической депрессии, имевшихся в статусе до назначения аминазина. Наряду с этим, отмечались своеобразный «аффективный паралич» и «сверхтупость», когда появлялось ощущение «почти полного безразличия и равнодушия» и пропадал интерес к жизни».

Снижение эмоциональной насыщенности переживаний было по существу глобальным, распространявшимся не только на невротические нарушения, но и на все, без исключения, эмоционально-волевые проявления. В первые дни лечения именно это действие аминазина создавало видимость терапевтического эффекта. Однако по мере нарастания вялости, безразличия к окружающему и эмоционально-волевой индифферентности, к которым присоединились характерные для алифатических производных фенотиазина акинетические побочные эффекты, лечебное действие аминазина исчерпало себя и стало способствовать ухудшению состояния.

В наиболее общей форме психопатологические расстройства в полиморфной картине ухудшения состояния могут быть оценены как усиление астенических гипостенических и субдепрессивных нарушений и вегетативных пароксизмов. Подобное развитие собственно психотропного действия, характерного для аминазина, достаточно полно описано, как в зарубежной, так и в отечественной литературе (А. Б. Смулевич, 1961, 1964; Г. Я. Авруцкий, 1964; И. Я. Гурович, 1964, 1967 и др.) и объясняет возникновение так называемой нейролептической астении (Г. С. Жислин, 1965; И. И. Хесин, 1971 и др.). В ряде случаев оно может вызывать появление собственно депрессивных расстройств («нейролептическая депрессия»). После отме-



ны аминазина в первом наблюдении быстро снялись практически все указанные изменения состояния, привнесшие назначением препарата. В отличие от терапии аминазином, при назначении напотопа, доксепина, а затем и седуксена, не наблюдалось выраженной картины «нейролептического эффекта» в то время как, так же как и при его действии, у больной и в этих случаях отмечалось эмоциональное успокоение. Принципиальным различием, вместе с тем, является то, что «аффективная блокада» избирательно касалась невротических переживаний и не была столь «глобальной», как при назначении аминазина. В конечном итоге лечение транквилизаторами в первом наблюдении способствовало стойкому терапевтическому успеху.

Второе из приведенных наблюдений достаточно наглядно показывает отсутствие терапевтического эффекта транквилизаторов (элениума) по сравнению с нейролептическими препаратами (галоперидолом). Это может быть связано с тем, что структура «исходного фона» психопатологических нарушений определялась прежде всего психотическими кататонно-онейроидными расстройствами. В процессе терапии нейролептиками (галоперидол, аминазин) седация осуществлялась не только за счет их «глобального» эмоцио-седативного эффекта, связанного с собственно психотропным действием, но, главным образом, благодаря антипсихотическому влиянию. Аналогичное действие в процессе лечения транквилизаторами, как правило, не наблюдается.

Третье наблюдение, приводимое для сравнения с действием транквилизаторов на аффективные расстройства, показывает, что седативное влияние нейролептиков осуществляется, в зависимости от их спектра психотропной активности, двумя путями. Во-первых, благодаря «первичной» редукции эмоциональной насыщенности «продуктивных» психопатологических расстройств при интактности собственно маниакальных нарушений, как это отмечено в третьем наблюдении под действием галоперидола. Во-вторых, благодаря купированию под влиянием малодифференцированного мощного общеседативного и сомнолентного эффекта различных видов аффективной напряженности, в том числе и маниакального возбуждения, в процессе терапии алифатическими производными фенотиазина (аминазин, тизерцин).



Сопоставление выявленных клинических особенностей действия транквилизаторов и нейролептических препаратов указывает на то, что свойственное им психолептическое влияние не является однородным. Транквилизаторы вызывают у больных аффективную блокаду, качественно отличающуюся от нейролептической седации. Она проявляется, главным образом, при психопатологических нарушениях невротической структуры, тесно связанных с личностными реакциями больного. Эта седация скорее может быть названа эмоционально-нормализующей, а не эмоционально-сковывающей, характерной для седативного влияния нейролептических препаратов.

О специфическом влиянии транквилизаторов на эмоционально-аффективную сферу свидетельствует и сопоставление их действия с антидепрессантами. Характерным в этом отношении является следующее наблюдение.

#### Наблюдение 4. Больной Р., 67 лет.

Анамнез. С детства отличался повышенной впечатлительностью, любил фантазировать, называет себя человеком «легко влюбляющимся» в людей, природу, вещи, склонным «додумывать» окружающее. К особенностям своего характера относит постоянное стремление помогать людям, неумение быть равнодушным. Несмотря на различные жизненные сложности, отличался жизнерадостностью, всегда имел много друзей.

По образованию — врач, однако в лечебных учреждениях никогда не работал в связи с выявившимся талантом художника. Наряду с созданием картин, много работал над различными медицинскими атласами, является в этом отношении одним из лучших специалистов. Особое удовольствие всегда получал от преподавательской работы, отмечая, что при общении с учениками особенно чувствовал свою «нужность». На протяжении многих лет являлся ведущим педагогом художественного училища. Имеет жену, взрослых детей, отношения в семье хорошие.

Примерно за 1,5 года до обращения к психиатрам перенес успешно прошедшую операцию по поводу удаления предстательной железы. Лежа в больнице, начал думать о том, что ему много лет и он не сможет осуществить все свои творческие планы; появилось никогда ранее не свойственное плохое настроение. Выйдя из больницы, узнал, что дом, в котором он прожил много лет, подлежит в ближайшее время сносу. Приблизительно в этот же период ему предложили оформить в художественном училище, где



он преподавал, пенсию. Воспринял эти события как «крах жизни». По выражению больного, у него «исчезли навыки творческой работы», не смог завершить иллюстрации к нескольким книгам, в связи с чем в издательстве был с ним расторгнут договор. Тяжело переживал случившееся, стал грустным, вялым, по выражению его близких, в течение нескольких дней превратился в «немогущего старика». В течение дня предпочитал лежать в постели, испытывал «разворачивающую душу» тоску, представлял себя всеми заброшенным и ненужным человеком.

По совету врачей начал принимать мелипрамин в дозе до 50 мг в течение 10 дней. Со второго дня терапии состояние изменилось — появилась «внутренняя взбудораженность», ухудшился ночной сон. В течение дня отмечал повышенную раздражительность, было такое ощущение, что он «все время торопится, а куда — неизвестно». Это состояние утомляло, было «противоестественным» печальным мыслям и рассуждениям о «жизненном тупике», которые полностью сохранились. В связи с ухудшением самочувствия перестал принимать мелипрамин. Спустя 5—6 дней отмеченное при приеме мелипрамина изменение состояния исчезло, субъективно отметил даже улучшение самочувствия. Однако в связи с невозможностью работать и сниженным настроением решил проконсультироваться в институте психиатрии. (Обследование и лечение проводились амбулаторно).

При соматическом и неврологическом осмотре выраженных патологических отклонений не обнаружено.

Психическое состояние. Вял, выражение лица печальное, но не однообразное. Внимательно наблюдает за врачом, проявляет заинтересованность к разговору. Временами волнуется, ладони и лоб покрываются капельками пота, начинают дрожать пальцы рук. В течение беседы вялость уменьшается, при разговоре на темы, не касающиеся травмирующей ситуации, выражение лица становится оживленным, больной начинает жестикулировать, улыбаться. Рассказывая о своем состоянии, подчеркивает, что переход на пенсию, предстоящая смена квартиры означают для него «конец всему». Теперь ему предстоит «коротать деньки...» Находясь дома, в последнее время не хочет по утрам подниматься с кровати, так как не знает «куда идти». Раньше каждое утро обычно уходил в училище, где в течение дня работал в художественной мастерской. Высказывает обиду на товарищей по службе, «поспешивших отделаться» от него. Говорит, что никак не может выйти «из собственного сюжета» — постоянно думает о своей ненужности. Со вздохом заявляет, что потерял веру в себя как человека и художника, ему не хочется «ни с кем бороться, ничего никому доказывать». Четких суточных колебаний настроения не отмечается, хотя и указывает на то, что по утрам чувствует себя хуже. К концу дня обычно «расходится», сам связывает это с тем, что начинает «что-то делать» и немного «забывается». Считает свое состояние реакцией на сложившуюся ситуацию, просит ему помочь.

Динамика состояния во время терапии. Больному был назначен седуксен в дозе до 30 мг в сутки. Со второго дня появилось «спокойное отношение» к сохранявшимся переживаниям. По выражению больного, стало «как-то безразлично» то, что его перевели на пенсию. Появилось желание «думать о хоро-



шем». На третий день лечения по собственной инициативе впервые за последнее время пошел в кино. Во время сеанса смеялся, а выйдя из кинозала, по словам жены, был жизнерадостным и веселым, долго обсуждал просмотренный фильм. В первые же несколько дней лечения начал ощущать вялость и сонливость, которые были особенно выражены спустя 1—1,5 часа после приема седуксена.

На 5 день терапии (доза 20 мг седуксена) отметил слабость в ногах, при ходьбе они «как-то подгибались», его пошатывало из стороны в сторону. Вынужден был ходить с палкой. В этот период «душевное успокоение» сохранялось, даже не очень волновали появившиеся побочные явления терапии. Во время посещения врача на 6 день приема седуксена была проведена психотерапевтическая беседа. В связи с появлением миорелаксации и атаксии доза седуксена уменьшена до 15 мг в день. Состояние спустя два дня вновь ухудшилось — появилось тревожное настроение, постоянно был печален, в течение дня ни с кем не разговаривал, тяжело вздыхая, сидел в кресле или лежал на диване. Наряду с этим, мышечная слабость и пошатывание при ходьбе прекратились. Во время очередного посещения врача психотерапевтическую беседу, направленную на реальное осознание ситуации и стимуляцию начала работы, категорически отверг. Заявил, что в прошлый раз говорил об этом с удовольствием, а сейчас, «когда душу разрывает обида на всех и тоска», он считает смешным обсуждать поставленные врачом вопросы. Лечение седуксеном было отменено и назначен тацитин в дозе до 30 мг в день.

На 3 день приема тацитина, так же как и при лечении седуксеном, появилось «спокойное отношение» к переживаниям, начал думать о возможностях продолжения творческой работы, просмотрел имевшиеся у него рисунки и эскизы. Однако мышечной слабости и явлений атаксии не отмечалось. К 10 дню лечения по совету врача и друзей посетил училище, где был тепло принят товарищами по работе и договорился о чтении студентам факультативных лекций. Демой вернулся оживленным, высказывал много планов, появилась свойственная ему ранее деятельность и веселость. На 27 день терапии тацитина постепенно (в течение 8 дней) отменен, достигнутое улучшение в состоянии остается стабильным.

К а т а м н е з. В последующем состояние удовлетворительное. При переезде на новую квартиру по настоянию родственников профилактически в течение двух недель вновь принимал тацитин. Несмотря на высказывавшиеся в этот период сожаления из-за того, что приходится менять давно обжитую квартиру и большую нагрузку, связанную с переездом, оставался спокойным и адекватным в своей деятельности.

В рассмотренном наблюдении состояние больного в период обращения в Институт психиатрии определяли тревожно-депрессивное настроение, психастенические и различные невротические расстройства, особенностью которых была непосредственная психологическая «выводимость» из характера психогенно спровоцированных переживаний.



Заболевание началось у личности, отливающейся «художественным» складом характера с отдельными тревожно-мнительными и истерическими чертами. Появлению болезненного состояния предшествовали психотравмы, действие которых, вероятно, было усилено постоперационной астенизацией и, в известной мере, внезапностью для больного. Течение болезненных расстройств непосредственно связано с психотравмирующими обстоятельствами, под влиянием которых заострились преморбидные черты характера и возникли полиморфные невротические расстройства, среди которых преобладала невротическая депрессия. Характер возникновения, проявления, течения и исхода заболевания позволяет его рассматривать в рамках невротического состояния с преобладанием депрессивных и психастенических нарушений.

Проводившаяся терапия мелипрамином способствовала обострению состояния с усилением тревоги и беспокойства. В отличие от этого, в процессе лечения транквилизаторами (и седуксеном, и тацитином) отмечалась редукция невротической симптоматики, начинавшаяся с уменьшения эмоционально-аффективной насыщенности психогенно возникших переживаний. В этот период удавалось проводить рационально-разъяснительную психотерапию, что, в свою очередь, укрепляло и расширяло терапевтический эффект транквилизаторов. Назначение и седуксена, и тацитина привело уже в первые дни лечения к значительному изменению состояния, однако терапевтический эффект седуксена сопровождался выраженным миорелаксирующим действием и атаксией, чего не отмечалось при действии тацитина. Можно допустить, что побочное действие седуксена в данном случае во многом объясняется возрастом больного.

Рассмотренное наблюдение показывает отличие в характере действия и эффекте транквилизаторов и антидепрессантов у больных с невротическими расстройствами. Таким образом, так же как и нейрорепрессивные препараты, антидепрессанты не обладают сходной с транквилизаторами «тропностью» психофармакологического действия.

Влияние транквилизирующих средств на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность психопатологических проявлений невротической структуры является, по-видимому, наиболее универсальной и общей характеристикой их клинического действия. Степень сни-



жения в процессе терапии эмоциональной возбудимости и аффективной захваченности больного в каждом отдельном случае различна и во многом определяется, помимо действия препарата, структурой личности больного и имеющимися психопатологическими расстройствами. Благодаря снижению эмоциональной напряженности у больных различными заболеваниями наступает успокоение, снижается острота реакции на раздражители, появляется своеобразная «терпимость» к переживаниям, посившим ранее «стрессовый» характер, улучшается возможность адаптированного поведения, что по существу и определяет транквилизирующий (успокаивающий) эффект. Вследствие этого у больных уменьшается волнение, беспокойство, «внутреннее напряжение», появляется успокоенность и известное безразличие ко многим ранее беспокоившим ситуациям. Наиболее четко эта тенденция психотропного действия транквилизаторов проявляется при невротических и неврозоподобных состояниях. При отсутствии психических расстройств у практически здоровых людей также выявляется транквилизирующее влияние, идущее в направлении повышения порога эмоциональной возбудимости. Успокаивающее действие нейролептических препаратов на эмоциональную возбудимость у психически здоровых практически мало выражено и нередко, как известно, перекрывается обилием побочных влияний.

Как следует из анализа приведенных и других рассматриваемых в настоящем исследовании наблюдений, в процессе терапии транквилизаторами достаточно быстро подвергаются редукции различные эмоциональные расстройства и прежде всего тревога и страх невротического происхождения, возникающие при отсутствии продуктивной психотической симптоматики. В отличие от этого острые бредовые, галлюцинаторные, аффективные и другие расстройства, сопровождающиеся тревогой и страхом, при назначении транквилизаторов практически не редуцируются. В силу транквилизирующего эффекта лишь иногда может наблюдаться временное уменьшение аффективной напряженности и незначительное снижение интенсивности бредовых, галлюцинаторных и других нарушений. Го-



раздо большие терапевтические результаты в этих случаях непосредственно связаны с обратным развитием ведущих психопатологических расстройств, отмечаемым при назначении нейролептических препаратов. Исходя из этого, можно считать, что транквилизаторы проявляют избирательное воздействие на эмоциональную возбудимость и аффективную напряженность преимущественно невротического характера. Это принципиально отличает их от других психолептических (например, нейролептиков, преимущественно воздействующих на симптоматику психотической структуры) и антидепрессивных средств и служит наиболее значимым основанием для выделения в отдельную группу психотропных препаратов.

У подавляющего большинства изучавшихся нами больных в состоянии перед назначением терапии транквилизаторами имелось эмоциональное возбуждение — от незначительно выраженного, временами возникающего тревожного настроения, до стойких состояний страха, сопровождающихся растерянностью, двигательным беспокойством или заторможенностью. Другие психопатологические нарушения перед началом терапии наблюдались не столь стабильно и их терапевтическая динамика не носила такого показательного характера. При обратном развитии в процессе терапии транквилизаторами различных психических расстройств (навязчивости, сенесто-ипохондрические расстройства и т. д.) обычно также в первую очередь отмечалось снижение их тревожной окраски. Благодаря этому тревожно-депрессивные, тревожно-обсессивные, тревожно-ипохондрические и другие состояния, на первых этапах терапии как бы «расслаивались», теряя тревожный оттенок и превращались в депрессивные, обсессивные, ипохондрические и т. д.

Выявленный характер эмоциотропности транквилизаторов позволяет, с точки зрения терапевтического эффекта, подтвердить разницу в структуре психотических и непсихотических аффективных расстройств, в первую очередь тревоги и страха. При наличии невротической тревоги и страха, при которых определялось действие транквилизаторов, в наших наблюдениях обычно доминировали конкретные переживания, отличавшиеся наличием психологически понятных связей. Клиническая картина в целом и выраженность тревоги и страха в частности во многом зависели от окружающей обстановки и наблюда-



лись при сохранении больным самоконтроля и принципиальной возможности выполнения привычной деятельности. В отличие от этого, при психотических аффективных расстройствах, при которых отсутствовало лечебное действие транквилизаторов и наиболее эффективными оказались нейролептические и антидепрессивные препараты, ведущим в психопатологической структуре обычно были витальность, отсутствие конкретности в переживаниях и адекватного повода к их возникновению, а также практическая некорригируемость поведения больных.

Своеобразие терапевтического действия транквилизаторов, таким образом, может рассматриваться как важное дополнение известных ранее (М. И. Аствадатуров, 1936 и др.) и полученных в последние годы электрофизиологических, экспериментально-психологических и клинических данных о различии невротических и психотических эмоциональных расстройств, в первую очередь тревоги и страха (Т. А. Немчин, 1965; Ю. С. Савенко и М. З. Дукаревич, 1970; Ю. С. Савенко, 1971; Shagass, 1955, 1962; Eysenck, 1957; Gomez de Araujo, 1968). Оно, в частности, находится в согласии с данными Shagass, который отметил, что электроэнцефалографическая активность, характерная для состояний «невротической» тревоги, нормализуется, как правило, на небольших дозах нейролептических препаратов по сравнению с электроэнцефалографическими показателями «психотической» тревоги, редуцирующимся при назначении значительно больших доз. Как показывают клинические наблюдения, малые дозы нейролептиков во многих случаях оказывают типичное транквилизирующее, а не нейролептическое действие.

Влияние некоторых транквилизаторов на эмоциональную возбудимость сопровождается определенным седативным, тимолептическим эффектом, выражающимся (практически независимо от исходного психопатологического «фона») в уменьшении у больных моторной активности, появлении вялости, некоторой индифферентности к окружающему, что, в известной мере, напоминает седативный эффект нейролептиков. Однако степень аспонтанности и других компонентов психоседации в этих случаях никогда не достигает выраженности сходных эффектов нейролептиков, что не приводит к появлению «нейтральных эмоций и аффектов» (терминология Delay и Deniker),



умеренности инициативы и снижению интересов. В противоположность этому, в процессе терапии другими транквилизаторами (а также в зависимости от назначавшихся доз) не только не наблюдается седативного компонента транквилизирующего действия, а, напротив, отмечается повышение активности, физическая бодрость, улучшение настроения, усиление побуждений. Это своеобразие клинического действия транквилизаторов, напоминающее некоторые черты эффекта, получаемого при применении психостимуляторов, условно может быть названо активирующим влиянием. Возможность появления в процессе терапии транквилизаторами свойственных нейролептикам и психоаналептикам клинических эффектов указывает на близость их действия и возможность существования «промежуточных» препаратов. Вместе с тем, это указывает на условность и схематизм существующей классификации психотропных препаратов.

С целью выяснения возможной взаимосвязи седативного и активирующего сопровождения транквилизирующего действия с клиническими особенностями больных, которым назначались препараты, были сопоставлены особенности состояния больных в случаях достаточно выраженного седативного и активирующего действия. При этом оказалось, что седативное сопровождение транквилизирующего действия (в соответствии с его описанием, приводимым в главе второй), определялось из числа 278 исследовавшихся больных у 78, причем у 63 из них ведущим в статусе было преобладание гиперстенических невротических и невротоподобных расстройств. В противоположность этому, из 28 больных, у которых отмечался активирующий компонент транквилизирующего действия, у 19 преобладали гипостенические невротические и невротоподобные расстройства. И первая, и вторая группа больных получала примерно одни и те же препараты, что позволяет в данном случае пренебрегать индивидуальными особенностями действия каждого из них. Исходя из этого, можно считать, что седативное сопровождение транквилизирующего действия наиболее четко проявляется у больных с гиперстеническими расстройствами, активирующее же влияние — при психодном гипостеническом состоянии.

Приведенные данные позволяют считать, что снижение эмоциональной возбудимости и аффек-



тивной насыщенности невротических расстройств, сопровождающееся двумя противоположными друг другу оттенками — седативным и активирующим влиянием, составляет основу транквилизирующего действия, его глобальную характеристику. Этот эффект во многом идентичен собственно психотропному действию, свойственному психофармакологическим препаратам и описанному в литературе (Bacuer, 1959; Degkwitz, 1967; Г. Я. Аврудкий, 1969 и др.). Глобальное транквилизирующее влияние, «преломляясь» в других, более частных показателях клинического действия, по существу определяет «потенциальные возможности» психотропной активности каждого транквилизатора. Оно проявляется безотносительно к этиологии различных невротических и неврозоподобных нарушений, отражая тем самым, общепатологический, а не частный характер закономерностей своего действия.

#### ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

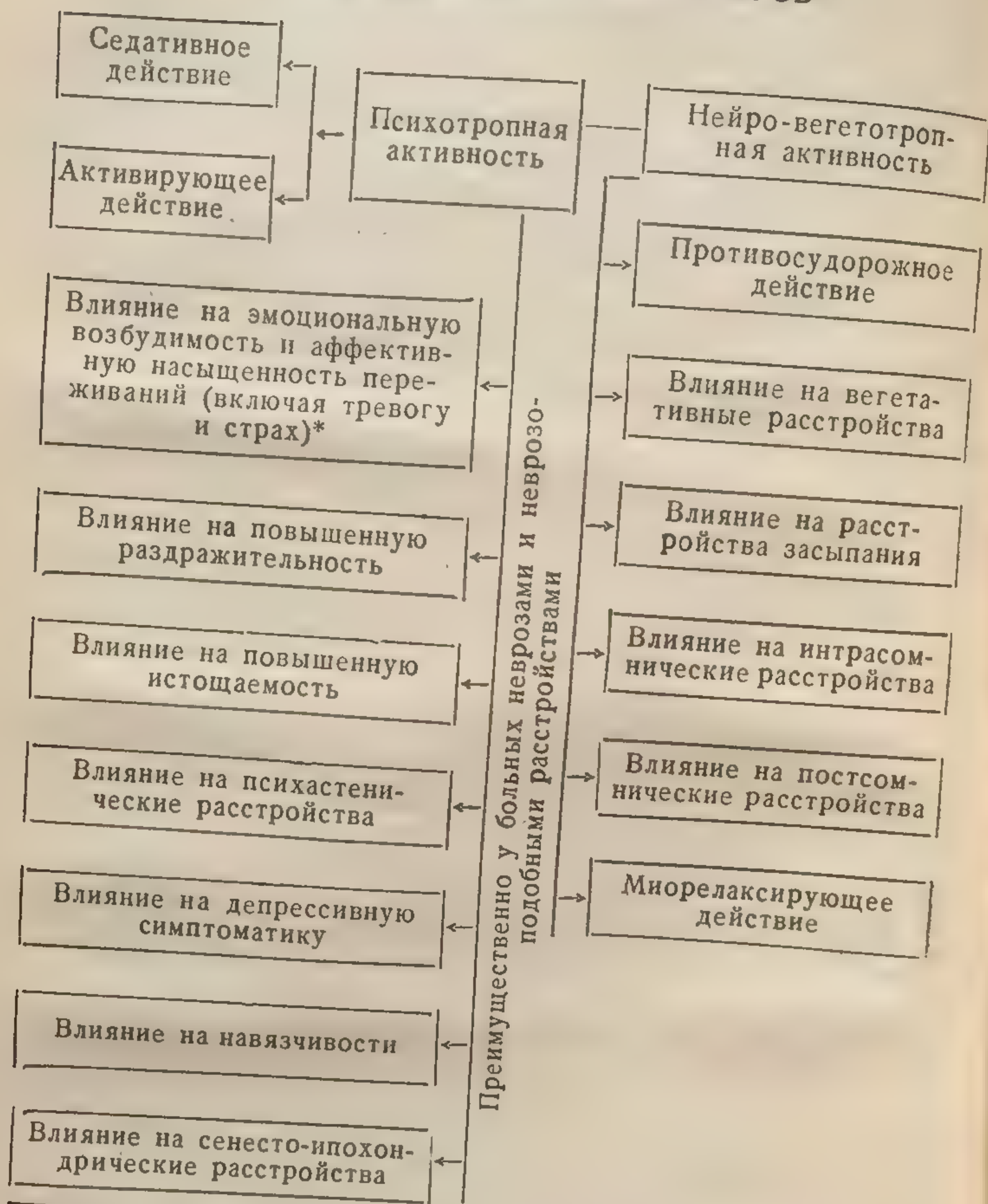
Из всего многообразия клинического действия транквилизаторов можно выявить две группы эффектов, которые в той или иной степени присущи подавляющему числу препаратов. Первая из них определяется психотропной активностью, имеющей специфическую направленность на невротическую структуру психопатологических нарушений. Вторая группа — сборная, хотя и представляет собой прежде всего выражение нейро-вегетотропной направленности действия транквилизаторов. Показатели клинической активности транквилизаторов представлены в табл. 1.

Выделение указанных показателей и рассмотрение в них психопатологических и неврологических расстройств, претерпевающих динамику в процессе терапии, носит условный характер. Отдельные показатели не бывают изолированными и лишены взаимосвязей. Тем не менее, дифференциация клинического действия транквилизаторов и сравнительный анализ их эффективности служат основанием для вычленения определенных составных частей, по-разному изменяющихся в процессе тера-



# ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Таблица 1



\*Этот показатель действия, в отличие от других, носит не конкретный, а обобщенный, „стержневой“ характер, учитывающий прежде всего состояние повышенной раздражительности, эмоциональной окраски невротических переживаний, наличие тревоги и страха.



лии. Показатели психических нарушений (эмоциональная возбудимость, повышенная раздражительность и истощаемость, психастения, сенесто-ипохондрия и др.) являются по существу синдромами, наиболее типичными для невротических и невротоподобных расстройств и содержащими существенную информацию об особенностях заболевания и его динамики в процессе терапии. Говоря о психопатологическом синдроме, мы опираемся на положения И. В. Давыдовского, А. В. Снежневского, Н. М. Жарикова, Ю. И. Либермана и др., понимая его в качестве унифицирующей клинической основы оценки состояния больных. При этом, за стандартизованный синдром принимается такая абстрактная, усредненная система симптомов, «которая, по наблюдению клинки, сохраняет устойчивую структуру, как с точки зрения качественного состава симптомов, так и их количественных взаимоотношений...» (Н. М. Жариков, Ю. И. Либерман, 1970). Основные показатели клинического действия транквилизаторов могут служить необходимым ограничителем понимания клинического содержания изменений под их действием в состоянии больных и обеспечивать отбор для сопоставления однородного материала.

Благодаря определению наиболее характерных показателей клинической активности транквилизаторов, облегчилась задача сравнительного рассмотрения действия отдельных препаратов. Выделение этих показателей из большого числа психопатологических нарушений и особенностей действия, которые потенциально могут изменяться и проявляться в процессе терапии, сужает направления необходимого сопоставления действия транквилизаторов.

К числу важнейших и наиболее общих показателей психотропной активности транквилизаторов относится их влияние на проявления повышенной раздражительности и истощаемости, свойственные, в первую очередь, неврастеническим, а также другим невротическим и невротоподобным расстройствам. Под влиянием терапии транквилизаторами у большинства больных обычно снижается интенсивность раздражительной слабости. Уже в первые дни, а иногда и часы после начала лечения они отмечают возможность не раздражаться, у них исчезает несдержанность, непереносимость окружающей обстановки, нетерпеливость. В результате значительно упорядочивается пове-



дение. Сравнительно менее выраженное действие оказывают транквилизаторы на вторую группу симптомов, характерных для раздражительной слабости — повышенную истощаемость<sup>1</sup>. При их преобладании над проявлениями повышенной раздражительности эффективность терапии оказывается не столь значительной. В этих случаях обычно не наблюдается полного исчезновения свойственного больным ощущения слабости, вялости, нарушений активного внимания, невозможности длительного напряжения, быстрой истощаемости при вспышках раздражения и других характерных для астении и гипостении расстройств.

Условно разделяя повышенную раздражительность и истощаемость для целей настоящего исследования, следует отметить трудности их разграничения в статусе в процессе терапии больных неврозами и неврозоподобными состояниями. Благодаря выраженному действию на проявления повышенной раздражительности, улучшается общее состояние больных, в том числе подвергаются обратному развитию и астенические расстройства. Тем не менее, сопоставление терапевтической динамики состояний повышенной раздражительности и истощаемости показывает преимущественное влияние на симптоматику повышенной раздражительности транквилизаторов-седатиков, а истощаемости — транквилизаторов-активаторов (т. е. обладающих соответствующим компонентом транквилизирующего эффекта).

Психастенические нарушения в виде постоянных сомнений, нерешительности, тревожной мнительности, тягостного ощущения собственной неполноценности отмечались перед назначением транквилизаторов у 64% всех обследованных нами больных. В процессе терапии они претерпевали определенную динамику. В первую очередь, как правило (так же как и в приведенных наблюдениях 1, 4), снижалась выраженность тревожного беспокойства больного по поводу своего состояния. Психастенические расстройства, хотя и сохранялись, но протекали как бы на «холоду», без аффективной насыщенности. При этом наблюдалась своеобразная закономерность — чем больше

<sup>1</sup> Неодинаковый терапевтический эффект в этих случаях послужил основанием для условного разделения симптоматики раздражительной слабости в числе основных компонентов клинического действия транквилизаторов на группу повышенной раздражительности и повышенной истощаемости.



было выражено в статусе тревожное беспокойство, сопровождающее психастенические переживания, тем значительнее оказывалось терапевтическое действие транквилизаторов.

Хотя транквилизаторы, по мнению многих исследователей, практически не обладают антидепрессивным эффектом, сравнимым с влиянием антидепрессивных препаратов, имеются отдельные наблюдения хорошего терапевтического действия транквилизаторов на пониженное настроение. В связи с этим мы считали правомерным специально рассмотреть вопрос об антидепрессивном действии транквилизаторов. Характерным в этом отношении являются приведенные наблюдения 1, 4, а также наблюдение 9.

Как и в этих случаях, терапевтический антидепрессивный эффект при назначении транквилизаторов отмечался при реактивных и циклотимических депрессиях. Наряду с этим, одновременное назначение транквилизаторов и антидепрессантов оказалось высокоэффективным при лечении широкого круга больных с субдепрессивной симптоматикой. Транквилизаторы в этих случаях оказывали влияние в первую очередь на тревогу, беспокойство, проявления ажитации, сопровождавшие депрессивные переживания. В результате, как бы «вторично», удавалось воздействовать на «истинные» депрессивные расстройства<sup>1</sup>. Наиболее наглядно это удавалось видеть у больных реактивной депрессией. Назначение антидепрессантов (прежде всего антидепрессантов-стимуляторов типа мелипрамина) больным реактивной депрессией нередко не только не давало улучшения, но, наоборот, — способствовало появлению ажитации. Сопоставление этих фактов позволяет, с точки зрения терапевтической практики, прийти к заключению о большей близости невыраженной реактивной депрессии к невротическим, а не к психотическим психопатологическим образованиям. Вероятно, именно вследствие этого при лечении большинства больных с типичной реактивной депрессией, как правило, более эффективными оказываются транквилизаторы, а не антидепрессанты.

<sup>1</sup> Влияние транквилизаторов на маниакальные расстройства оказалось крайне незначительным, в связи с чем оно не включено в число изучавшихся основных для них показателей клинического действия.



Большое значение имели транквилизаторы в ряде наших наблюдений при лечении эндогенной депрессии в комплексе с антидепрессивными препаратами. При этом основное направление их клинической активности — транквилизирующий эффект — сохранялось, что дополняло психофармакологические возможности антидепрессантов.

Из числа всех изучавшихся больных перед началом терапии транквилизаторами у 73% обследованных (203 человека из 286) имелись депрессивные нарушения. 26 больным транквилизаторы назначались в комплексе с антидепрессантами. Таким путем удавалось достигать значительного терапевтического эффекта. Изучение особенностей клинического состояния больных, улучшение у которых наблюдалось только при лечении транквилизаторами или только при их комбинации с антидепрессантами, наглядно показывает зависимость действия препаратов от клинической (в том числе и психологической) структуры состояния (подробнее об этом говорится в пятой главе). При реактивных механизмах, лежащих в основе депрессии, благодаря транквилизации, наступало успокоение и регрессировала депрессия. При эндогенной структуре депрессии транквилизация обычно не вызывала антидепрессивного эффекта.

Таким образом, как и при рассмотрении других сторон психотропного действия, клинико-фармакологический анализ антидепрессивного действия транквилизаторов показывает их специфическую направленность на психопатологические образования преимущественно невротической структуры.

К числу так называемых «продуктивных» психопатологических расстройств, которые обычно наблюдаются у больных с «пограничными» состояниями, в первую очередь, относятся навязчивости, сенестопатические и ипохондрические расстройства. Из числа обследованных больных у 28% отмечались в той или иной степени выраженные навязчивости и у 52% — сенесто-ипохондрические расстройства. К моменту окончания терапии эти синдромы выявлялись более чем наполовину реже и менее интенсивно. Это достаточно четко показывает специфическую направленность действия транквилизаторов на навязчивости, сенестопатии и ипохондрические расстройства, входящие в структуру невротического и невротоподобного состояния. Характерным примером их клинического



действия в этом направлении являются следующие два наблюдения.

#### Наблюдение 5. Больной Р., 19 лет.

Анамнез. Наследственность нервно-психическими заболеваниями неотягощена. Рос и развивался правильно. С детства отличался робостью, нерешительностью, стеснительностью. Окончив 8 классов, работал слесарем на заводе. Часто выпивал, даже небольшие дозы алкоголя придавали смелость и бодрость, становился решительным и уверенным в себе. Однажды в состоянии опьянения подрался, получил удар кулаком в спину. После этого в течение нескольких дней испытывал в подлопаточной области неприятные ощущения. Начал думать, что у него «возможно перебит позвоночник». Обращался ко многим врачам, не находившим заболевания, однако советовавшим прекратить употребление алкоголя.

Опасаясь, что болезнь «со спины перейдет на голову», перестал употреблять спиртное. Вскоре неприятные ощущения в области спины исчезли. Оставался тихим, незаметным, робким, стеснительным. Был очень щепетильным, с большой ответственностью относился к служебным обязанностям, считался хорошим специалистом.

Примерно за месяц до стационарирования в больницу увидел впервые в жизни эпилептический припадок у одного из рабочих на заводе. Так как находился ближе всех к человеку, у которого начался припадок, бросился к нему и в страхе застыл — «все видел, но ничего не мог с собой поделать...». В течение последующих дней постоянно вспоминал о припадке. Вечером, ложась в постель, ярко представлял себе человека «бьющегося в судорогах». Думал о том, что припадок развился у рабочего среди полного здоровья, значит и у него внезапно в любой момент могут возникнуть судороги. Вероятность возникновения припадка у него даже большая, чем у остальных — он перенес «ушиб позвоночника и, вероятно, какую-то нераспознанную болезнь». Был крайне тревожным, все время спрашивал, жив ли рабочий, у которого был припадок. Записался на прием к врачу, «чтобы обследовать свое здоровье», в течение нескольких ночей плохо засыпал, в сновидениях видел себя «великим мучеником». По утрам с трудом просыпался, стал вялым, настроение понизилось. Чтобы «хоть как-то прийти в себя», выпил много водки. Стал бодрым, почувствовал «на душе облегчение», появилась мысль, что не у всех же бывают припадки. Однако на следующий день на работе во время обеденного перерыва увидел рабочего, у которого был эпилептический припадок. Тут же возникло ощущение «поднимающейся волны» в теле. Подумал, что у него начинается припадок. В страхе побежал в медпункт. После принятия «какой-то микстуры» стал спокойнее, но вечером этого же дня вновь появился страх возникновения припадка.

Не мог в течение нескольких дней ходить на работу, все время вспоминал «подкатывающуюся волну», испытывал страх появления припадка. Многократно в течение этих дней, «предчувствуя ухудшение», бежал в поликлинику. Стоило только увидеть человека во врачебном халате, как значительно успокаивался, появлялась уверенность, что если у него и разовьется припадок, то ему



помогут и «не дадут умереть». Будучи осмотрен психиатром, в течение нескольких дней по его назначению амбулаторно принимал мепробамат в дозе до 600 мг в день. Стал чувствовать себя спокойнее, но страх появления приступов полностью не исчез. В связи с этим был направлен на стационарное лечение.

Патологических изменений при соматическом и неврологическом обследовании не обнаружено.

Психическое состояние. При поступлении напряжен, тревожен, выражение лица растерянное, не дожидаясь вопросов, крайне многословно рассказывает о том, что у него в любой момент может возникнуть эпилептический приступ и он умрет. Говоря об этом, покрывается потом, появляется дрожание пальцев рук и губ. Отмечает, что, с одной стороны, понимает, что эпилептический приступ был у другого человека и у него нет «припадочной» болезни, с другой — ничего не может с собой поделать — «страх появления приступа и его ожидание завладели мною...» Наряду с этим, указывает на вновь появившиеся боли и неприятные ощущения в области позвоночника. Считает, что это предвестник наступления приступа.

Во время бесед с врачами несколько успокаивается, объясняет это тем, что пока рядом врач, в случае необходимости ему срочно будет оказана помощь и он не умрет. Однако при попытках проведения психотерапевтической беседы пастораживается и с возмущением заявляет врачу: «Я вам не верю, Вы не имеете права говорить мне, что приступа не будет...». В отделении, предоставленный себе, старается держаться поближе к дверям врачебного кабинета, отказывается выходить на прогулки, опасаясь, что в это время может развиться приступ и его не успеют спасти.

Динамика состояния во время терапии. На 2 день поступления в больницу начато лечение элениумом — первая суточная доза 30 мг в день внутрь, к 7 дню лечения — максимальная доза — 50 мг в день. К назначению терапии отнесся отрицательно, считая, что ему таблетки не могут помочь. В день начала лечения внезапно начал метаться по отделению, покрылся капельками пота, появился общий тремор, в страхе просил медперсонал принять срочные меры по его спасению. Заявил, что он ощутил «поднимающуюся волну» от позвоночника к голове и понял, что у него начинается судорожный приступ. Успокоившись, отметил, что только что закончившийся «приступ» начался сразу же, как услышал разговор больных об эпилептических приступах.

К 4 дню терапии стал значительно спокойнее, исчезла растерянность, напряженность, появилась возможность проведения с больным разъяснительных психотерапевтических бесед. К 8 дню лечения — спокоен, правильно ведет себя в отделении. Заявляет, что появилась уверенность в том, что у него не будет эпилептического приступа. Отмечает, что страх смерти возникал у него объяснательно либо при воспоминаниях об эпилептическом приступе, либо под действием каких-либо внешних причин, напоминавших о нем. Он «навязчиво овладевал» и «хотя как-то и сохранялось понимание того, что это нелепо, ничего не мог сделать...»

В последующие дни — спокоен, несколько вял, выходит на прогулки, играет в волейбол, однако продолжает считать себя больным, жалуясь на неприятные ощущения в области спины. В связи с этим просит организовать консультативный осмотр и пе-



обходимые исследования. Несмотря на выявившееся при обследовании отсутствие патологии, остается несколько тревожным и мнительным в отношении своего здоровья. К 57 дню лечения суточная доза элениума постепенно снижена и больной выписан из больницы. При выписке — спокоен, никаких жалоб не высказывает. На 10 день после выписки начал работать по своей специальности в другом цехе завода, куда был переведен по рекомендации врачей.

В приведенном наблюдении состояние перед началом терапии элениумом характеризовалось полиморфной острой невротической симптоматикой с преобладанием фобических нарушений, сопровождавшихся значительными вегетативными дисфункциями.

Заболевание развилось под влиянием психогенного у личности с тревожно-мнительными чертами характера. В течении болезни следует отметить два этапа — сенесто-ипохондрический пикальный период и острое, по существу реактивно-шоковое состояние в ответ на психическую травму. У данного больного, по-видимому, имеется больше всего оснований рассматривать заболевание как декомпенсацию психопатии со сложной структурой психопатологического статуса.

Оставляя в стороне вопросы оценки состояния и дифференциального диагноза, требующие специального рассмотрения, обратимся к интересующей нас прежде всего обратной динамике в процессе терапии транквилизаторами сенесто-ипохондрических расстройств и навязчивостей. Попытка применения мепробамата оказалась малоэффективной и способствовала лишь незначительному снижению эмоциональной насыщенности obsessions. В процессе лечения хлордиазепоксидом (препарат элениум) наблюдалась прежде всего редукция тревоги, растерянности, аффективного напряжения, вегетативных дисфункций. Это дало возможность, наряду с продолжением медикаментозного лечения, начать психотерапию. Дальнейший регресс психопатологических расстройств связан с ослаблением, урежением, а затем и полным исчезновением навязчивого страха смерти и представлений об эпилептических припадках. Наиболее стойкими оказались сенесто-ипохондрические расстройства, ранее всего возникшие и наиболее «связанные» с тревожно-мнительной структурой личности. Их сопровождение в данном случае было лишено значительной эмоционально-аффективной насыщенности.

Для уточнения терапевтических возможностей транк-



визаторов при навязчивостях и сенесто-ипохондрических расстройствах обратимся к рассмотрению еще одного наблюдения.

Наблюдение 6. Больной А., 31 года.

Анамнез. Наследственность перво-психическими заболеваниями не отягощена. В детстве часто болел гриппом, тяжело перенес корь. Рос в тяжелых материальных условиях. С 14 лет после смерти отца вынужден был прервать учебу в школе и пойти на работу разнорабочим в тайгу на лесоразработки. Отличался здоровьем и физической силой. Несмотря на это, всегда, как помнит себя, следил за своим здоровьем — никогда не курил и не выпивал. Объясняет это тем, что в семье, в которой он жил, был «культ здоровья». Работая на лесоразработках, заочно окончил среднюю школу, курсы бульдозеристов, женился. Семейная жизнь сложилась удачно, имеет дочь.

В возрасте 29 лет перенес тяжело протекавший грипп, сопровождавшийся высокой температурой и головными болями. Вскоре после этого появились неприятные ощущения и поющие боли в мышцах, в животе и в груди. Продолжал работать на лесоразработках. Боли обычно усиливались не при физической нагрузке, а дома, когда возвращался с работы. Обследовался у различных специалистов, однако они не находили объяснения патологическим нарушениям. Через несколько месяцев в период усиления неприятных ощущений в животе, войдя в комнату, увидел на полу топор. Тут же появилась мысль взять его и зарубить жену. Понимал всю нелепость своего желания, но оно не проходило. Лечился у невропатолога по месту жительства, но неприятные ощущения в различных частях тела и навязчивое желание зарубить жену сохранялись. В связи с этим был направлен на обследование и лечение в Москву.

Патологии внутренних органов не выявлено.

При неврологическом обследовании обнаружено ослабление конвергенции, редкий горизонтальный нистагм слева, некоторая асимметрия лица. Патологических рефлексов не выявлено.

Электроэнцефалографическое обследование свидетельствует о дисфункции глубоких структур мозга и некотором снижении функционального состояния теменно-центральных отделов коры мозга.

Психическое состояние. При поступлении спокоен, несколько вял, предъявляет много претензий в отделении, требуя скорейшего выявления причин болезни. Охотно беседует с врачами, настаивает на многочасовых разговорах, «чтобы врач мог как следует разобраться» в его состоянии. В течение беседы, хотя и говорит о волнующих его вопросах, выражение лица остается спокойным, вегетативных нарушений не отмечается.

Считает себя тяжело больным. Хотя и соглашается, что его болезнь носит «нервный» характер, говорит об этом неуверенно, отмечая, что одновременно у него имеется множество соматических расстройств: боли и неприятные ощущения внизу живота, в области спины, ягодиц и др. Эти ощущения, то стихая, то усиливаясь, существуют на протяжении нескольких лет. Они мучительны, неприятны, но он уверен, что московские специалисты



найдут способ лечения этих расстройств. Наряду с этим, отмечает почти постоянно имеющуюся мысль убить жену. Эта мысль появляется обычно внезапно, раньше, как правило, ей предшествовал вид топора или других острых предметов, в последнее время возникновение этой мысли не обусловлено внешними причинами. От этой мысли никак не может «отделаться», она «навязчиво терзает голову». Всегда понимал и понимает пеленый характер этой мысли, никогда не пытался предпринимать никаких действий для ее реализации. Считает это проявлением психического заболевания. Отмечает, что мысль об убийстве жены в первое время после ее возникновения вызывала у него страх, волнение, сейчас же «как-то свылся» с ней. Лишь временами, особенно по ночам, когда переутомится и плохо спит, внезапно появляется страх того, что может когда-нибудь действительно совершить убийство. Говорит о том, что любит жену, никаких оснований для ревности у него нет, семейные отношения у них отличаются доверием и дружбой. Никаких ритуальных действий для преодоления навязчивостей не совершает.

В отделении, предоставленный самому себе, обычно одинок, угрюм, малоразговорчив, фон настроения снижен. Как правило, в курсе всех возможных лекарственных и других назначений, которые получают большие. Свой интерес к этому объясняет тем, что должен знать, какие принимать лекарства, чтобы поправиться.

Динамика состояния во время терапии. На 3 день стационарирования было назначено лечение препаратом TPS-23 в дозе до 75 мг в день. Первые же приемы этого препарата вызвали появление неврологических побочных явлений в виде акинетических расстройств, вялости, сонливости. Наряду с этим не отмечалось снижения интенсивности и редукции сепесто-ипохондрических расстройств и навязчивостей. В связи с этим через 3 дня была предпринята попытка перевода больного на лечение небольшими дозами триседила (в дозе до 1,5 мг в сутки). Однако это способствовало лишь усилению побочных явлений. Больной крайне тяжело переносил их появление и в связи с этим с 6 дня терапии триседилом категорически отказался принимать пейролептические препараты.

Назначенный в последующем тацитин в дозе до 60 мг в течение 10 дней никаких изменений в состоянии не вызвал. В связи с этим был проведен курс внутривенного (капельно) введения седуксена в максимальной суточной дозе до 90 мг. Каждое вливание, продолжавшееся 2,5—3 часа, переносил хорошо. Отмечал, что через несколько минут после начала введения седуксена появлялся «внутренний покой и успокоенность», возникала дремота, но не спал. К 4 дню лечения седуксеном отметил, что мысль об убийстве жены, хотя и появляется, но стала полностью ему безразличной, перестал обращать внимание и на мучавшие его неприятные ощущения в различных частях тела. Вспоминал о них значительно реже. Стал более подвижным, оживленным, перестал расспрашивать персонал о состоянии своего здоровья и действии препаратов.

К 14 дню внутривенного введения седуксена в беседах очень редко возвращался к своим болезненным переживаниям. Заявлял, что начал чувствовать себя совершенно здоровым человеком. С началом внутримышечного введения седуксена (после заверше-



ния курса внутривенных вливаний), а затем и приема внутрь в комбинации с небольшими дозами трифтазина (до 15 мг в день) наблюдалась дальнейшая стабилизация состояния обозначившаяся уже в первые дни терапии. К окончанию стационарного лечения был спокоен, настроение сохранялось ровным, считал себя полностью здоровым, навязчивых мыслей и неприятных ощущений не отмечалось. Был выписан с рекомендацией в течение 1,5—2 месяцев принимать седуксен в комбинации с трифтазином.

К а т а м п е з. Вернувшись домой, чувствовал себя хорошо, имевшихся ранее расстройств не отмечалось, приступил к прежней работе. Однако спустя 3 месяца после перенесенного гриппа вновь появились неприятные ощущения в области поясницы. Резко ухудшилось настроение, а спустя несколько дней появилась навязчивая мысль о том, что он должен зарубить топором жену. Был стационарирован в психиатрическую больницу по месту жительства.

В рассмотренном наблюдении при поступлении больного в больницу психическое состояние определялось сенесто-ипохондрическими расстройствами и навязчивыми мыслями об убийстве жены. Особенностью состояния являлось отсутствие выраженной эмоциональной насыщенности переживаний и сопровождения их вегетативными дисфункциями.

Заболевание началось у личности с отдельными тревожно-мнительными чертами характера, по-видимому, непосредственно после перенесенного гриппозного энцефалита. В течении болезни следует отметить, что на фоне уже выраженных сенесто-ипохондрических нарушений возникли навязчивые мысли об убийстве жены, к которым на всех этапах заболевания полностью сохраняется критическое отношение. Вначале появления указанные психопатологические расстройства сопровождались достаточно выраженной эмоциональной насыщенностью и вегетативными дисфункциями. Однако, по мере их стабилизации, тревожная симптоматика редуцировалась и сенесто-ипохондрические расстройства и навязчивости приобрели вялое течение.

Так же, как и в предыдущем наблюдении, в данном случае представляется затруднительной четкая трактовка заболевания в рамках известных нозологических форм, включающих основные виды «пограничных» состояний. Тем не менее, непосредственная связь начала заболевания и его последующего обострения с гриппозным энцефалитом, наличие в неврологическом статусе микроорганической симптоматики, выявляемое на электроэнцефало-



грамме снижение функциональной активности глубоких отделов мозга, позволяют рассматривать болезненный процесс как резидуальные явления органического поражения ЦНС с невротоподобными и психопатоподобными расстройствами. Среди последних во всем течении болезни, в том числе и перед назначением терапии, преобладали сенесто-ипохондрические нарушения и навязчивые мысли.

В процессе терапии нейролептическими препаратами выявилась непереносимость к ним больного, что косвенно также указывает на имеющуюся «органическую неполноценность» центральной нервной системы. Наряду с этим, различие в данном случае терапевтического эффекта нейролептиков и транквилизаторов лишний раз указывает на правомерность выделения основной направленности действия транквилизирующих препаратов и ее отличия от направленности клинического эффекта нейролептиков. В процессе терапии седуксеном, а затем — седуксеном в комбинации с малыми дозами трифтазина наблюдалось снижение актуальности и уречение, а затем и исчезновение прежде всего навязчивых мыслей и сенесто-ипохондрических расстройств. По-видимому, в связи с тем, что, в отличие от ранее рассмотренного случая, в данном наблюдении не было ярко выраженных фобических расстройств и вегетативных дисфункций, терапевтический эффект не отличался значительной быстротой и стойкостью. Однако и в этом наблюдении он выражался прежде всего в уменьшении актуальности невротоподобных переживаний, т. е. так же как и во всех других случаях, проявлялся через нормализацию эмоционально-аффективного сопровождения переживаний.

Как в приведенных, так и во всех остальных наблюдениях (в частности, в наблюдении 10), в процессе терапии транквилизаторами удалось отметить своеобразие в динамике обратного развития навязчивостей и сенесто-ипохондрических расстройств. Как правило, оно зависело от двух клинических особенностей, выявленных в процессе терапии. Во-первых, от выраженности эмоциональной насыщенности переживаний и, во-вторых, от наличия конкретных фобических расстройств. В связи с этим, чем более выраженным эмоциональным сопровождением отличались навязчивости, сенестопатии и ипохондрические переживания в различных нозологических группах, чем более они были образны и чувственно окрашены, чем большее



место в переживаниях больного занимали яркие фобические расстройства и менее значительными являлись отвлеченные навязчивости и чем сильнее были сопровождающие их вегетативные расстройства, тем более наглядно и полно проявлялись терапевтические возможности транквилизаторов.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что эффективность транквилизаторов при навязчивостях, сенестопатических и ипохондрических расстройствах, в отличие от других показателей их клинической активности у больных неврозами и неврозоподобными расстройствами, значительно усиливается при комбинации с нейролептическими препаратами (трифтазин и др.). Это, в частности, может указывать, с позиций клинической психофармакологии, на близость навязчивостей, сенестопатий и ипохондрических нарушений (даже у больных неврозами, а не только вялотекущей шизофренией) к «психотическому», а не «невротическому» характеру психопатологических образований, при котором более выражено терапевтическое влияние нейролептических препаратов, а не транквилизаторов. Динамика навязчивостей и сенесто-ипохондрических расстройств в процессе применения различных транквилизаторов указывает на то, что имеется почти полная идентичность действия каждого из сравниваемых препаратов на навязчивости и сенесто-ипохондрические расстройства. По-видимому, это может быть связано с влиянием транквилизаторов на общие механизмы, определяющие возникновение навязчивостей и сенесто-ипохондрических нарушений. Вместе с тем, это может свидетельствовать об общности патогенетических звеньев навязчивостей, сенестопатий и ипохондрических расстройств у больных с «пограничными» состояниями и другими психическими заболеваниями.

Число наблюдавшихся нами больных с различными судорожными расстройствами невелико. Это не позволило (в отличие от других, более изученных компонентов клинического действия транквилизаторов) выявить полный объем противосудорожного действия препаратов. Вместе с тем, полученные данные, наряду с имеющимися литературными сведениями, дают основание для анализа основной противосудорожной активности транквилизаторов. В наших наблюдениях она выражалась в непосредственном купирующем влиянии на различные пароксизмальные



нарушения у больных генуинной и симптоматической эпилепсией, в том числе и при эпилептическом статусе, а также в потенцирующем влиянии на другие, так называемые «классические» противосудорожные препараты. Терапевтическая ценность транквилизаторов при лечении больных эпилепсией остается спорной в связи с отсутствием стойкости терапевтического действия и иногда отмечаемым (в том числе и в отдельных наших наблюдениях), наряду с уменьшением больших судорожных припадков, усилением или появлением не наблюдавшихся у больных ранее эпилептических пароксизмов.

Общее число наблюдавшихся нами больных с судорожными расстройствами в процессе терапии транквилизаторами сократилось с 35 до 6. При этом у больных с сохранившимися судорожными приступами отмечалась определенная динамика в сторону уменьшения степени их выраженности. Вследствие этого, а также при учете литературных данных, в настоящее время, вероятно, можно считать установленным, что транквилизаторы, особенно из группы производных бензодиазепина, обладают непосредственным симптоматическим воздействием на судорожные пароксизмы, хотя их роль в комплексном курсовом лечении больных эпилепсией нуждается в специальном исследовании. Она не исчерпывается только прямой противосудорожной активностью, благодаря которой снижается частота и интенсивность больших и малых судорожных припадков, а определяется также потенцирующим влиянием на активность других противосудорожных средств и общим транквилизирующим действием.

У больных неврозами, психопатиями, органическим поражением центральной нервной системы различной этиологии, соматическими заболеваниями и в ряде других случаев (88% изученных больных) наблюдалось в значительной мере специфическое воздействие транквилизаторов на вегетативные дисфункции. Они появлялись, как правило, уже на ранних стадиях невротических и неврозоподобных расстройств и сохранялись на дальнейших этапах их течения.

Наряду с относительно постоянными вегетативными нарушениями (в виде местного и общего расстройства терморегуляции, гипергидроза ладоней, стоп, усиленной потливости, чувства зябкости, познабливания, сердечно-сосудистых нарушений) преимущественно регионарного



(церебральные, кардиальные, периферические) или генерализованного характера, у многих больных наблюдались очерченные во времени пароксизмальные состояния, неизменно и наиболее выраженными компонентами которых были вегетативно-эффекторные нарушения, сопровождавшиеся страхом, тревогой, внутренним напряжением, двигательным беспокойством.

При пароксизмальных вегетативно-эффекторных нарушениях терапевтический эффект транквилизаторов был наиболее отчетливым. При этом вегетативные расстройства лучше редуцировались при наличии сложной структуры состояния с полиморфными висцерально-вегетативными компонентами и яркими эмоциональными проявлениями. В этих случаях в равной степени купировались как симпатическо-адреналовые, так и ваго-инсулярные нарушения. Внутримышечное введение диазепама или хлордизепоксида на высоте пароксизма обычно полностью купировало все его проявления. При назначении транквилизаторов уже в течение первой недели приступы протекали abortивно, быстро регрессируя по частоте и тяжести. При вегетативных нарушениях постоянного характера терапевтическое действие транквилизаторов было не столь четким и выраженным.

Характерным для действия транквилизаторов на вегетативные расстройства является следующее наблюдение.

#### Наблюдение 7. Больной У., 34 лет.

Амнезия. Наследственность нервно-психическими заболеваниями неотягощена. В детские годы перенес тяжело протекавшие корь и дифтерию, в возрасте 12 лет длительное время держалась высокая температура, сопровождавшаяся резкими головными болями и подергиваниями конечностей (диагноз остался неизвестным). Развивался правильно, отличался общительностью, энергичностью, в школе, а затем — в техникуме, всегда стремился руководить товарищами, вел большую общественную работу. Успешно окончил среднюю школу, в последующем — авиационный техникум. Начал работать на заводе и учиться в вечернем институте. Вскоре женился, семейная жизнь сложилась удачно, имеет двоих детей.

На протяжении 5 лет почти постоянно испытывал переутомление и мало спал в связи с совмещением учебы с работой и необходимостью помогать жене в воспитании детей. Однако различные нагрузки переносил легко, все усевал, оставался общительным и жизнерадостным. Примерно за 2 года до стационарирования без видимой внешней причины начал резко прибавлять в весе (вскоре достиг 112 кг при росте 175 см), появились «глухие» головные боли, начал плохо себя чувствовать в душных помещениях. Отно-



ся все эти явления к неправильному питанию и переутомлению, к врачам не обращался. Замечал, что стоит ему выснаться и отдохнуть в выходной день, как головные боли исчезают. Спустя год, появилась одышка при быстрой ходьбе. По совету врачей стал внимательно следить за своим состоянием, проводил «разгрузочные дни» с целью похудения.

За 6 месяцев до поступления в больницу в период, когда выполнял на заводе ответственное задание и завершал работу над дипломным проектом в институте, начал волноваться, что не успеет все вовремя сделать, плохо спал по ночам, был постоянно напряженным. В это время часто появлялась обильная потливость. В один из очень жарких дней июля, проснувшись утром, ощутил тяжесть в голове и общую слабость. Несмотря на это, пошел на работу, где состояние значительно ухудшилось — возникла резкая боль в области левой лопатки, казалось, что из спины «расходится по всему телу электрический ток», появился озноб, дрожь во всем теле, отмечалось частое мочеиспускание. Стало страшно, понял, что у него «серьезная болезнь», временами возникал страх смерти. Врачи медпункта предположили инфаркт миокарда, с большими предосторожностями больной был доставлен в героневрическое отделение. В течение двух недель лежал на спине, не двигаясь. Хотя никаких болей не испытывал и общее самочувствие было хорошим, внимательно следил за своим состоянием, стал очень мнительным. Повторные обследования, однако, не подтвердили наличие инфаркта миокарда, больному был отменен постельный режим и он выписался из больницы.

Продолжал оставаться вялым, быстро уставал, часто покрывался потом. Через месяц повторно был госпитализирован в больницу для обследования и направлен в неврологическое отделение. Получал общеукрепляющую терапию и небольшие дозы седуксена. Стал чувствовать себя значительно лучше — исчезла повышенная утомляемость и напряженность, улучшилось настроение. Выписавшись из больницы, приступил к работе и учебе в институте, однако не смог выполнять прежних нагрузок. Вновь появились головные боли. Почти ежедневно, без непосредственных внешних причин возникали кратковременные периоды (около получаса) «полной мышечной слабости», сопровождавшиеся потливостью и страхом смерти. Как правило, эти состояния завершались мочеиспусканием. Стал раздражительным, легко вступал в ссоры, посещал многих врачей, просил разобраться в его состоянии. Был для обследования и лечения госпитализирован в клиническое отделение института психиатрии.

При соматическом обследовании был установлен избыточный вес (110 кг при росте 175 см), частые колебания артериального давления от 140/100 до 110/80 мм рт. ст., выраженная вегетативно-сосудистая неустойчивость.

Неврологическое обследование выявило сглаженность левой носогубной складки, недостаточность конвергенции (больной не доводит левое глазное яблоко к носу), девиапию языка влево. Сухожильные рефлексы равномерно оживлены, патологических не выявляется. Дермографизм красный, стойкий.

Психическое состояние. При поступлении несколько напряжен, тревожен, обеспокоен своим состоянием, просит всесторонне обследовать его, настроение несколько снижено. Охотно



подчиняется режиму отделения, общается с сознательными больными, поддерживает разговоры о различных болезненных проявлениях. С готовностью вступает в беседу с врачами, подробно рассказывает о своем состоянии.

Считает себя нервнобольным, отмечает, что основным проявлением его заболевания являются приступы сердцебиения, мышечной слабости, озноба, сменяющегося ощущением жара. Они развиваются без обычно видимой причины и сопровождаются «смертельным страхом». Жалуется также на частые головные боли, общую слабость, усиливающуюся обычно при необходимости выполнять напряженную работу, не свойственные ранее раздражительность и нетерпеливость. Излагая свои жалобы, становится особенно тревожным и напряженным, учащаются дыхание и пульс. Развившийся на второй день стационарирования приступ характеризовался появлением страха смерти: метался по отделению, заявлял, что у него разрывается от сердцебиения грудь, не отпускал от себя персонал. В этот момент частота пульса достигала 150 ударов в минуту, отмечалась выраженная гиперемия кожных покровов, часто сменявшаяся бледностью, усиленное слюноотделение, мелкоразмахистый тремор рук, век, языка, редкая икота и отрыжка воздухом. Наряду с болями в области сердца появились неприятные ощущения и урчание в области живота и кишечника.

Попытки психотерапевтических бесед во время приступа успеха не имели. После внутримышечного введения седуксена быстро успокоился. В первую очередь уменьшились тревога, страх и сопровождающие их вегетативные дисфункции.

Динамика состояния во время терапии. Начатое после купирования приступа лечение седуксеном (в течение 10 дней внутримышечно в дозе до 40 мг в сутки, в последующем — в таблетках в дозе до 60 мг в сутки в течение двух месяцев) способствовало быстрому уменьшению аффективной насыщенности переживаний больного, «захваченности» им и ожидания очередного приступа. Больной стал значительно спокойнее, ни одного приступа, начиная с 3 дня стационарирования, когда была начата терапия, не наблюдалось. Уменьшилась мнительность, с успехом удавалось проводить психотерапевтические беседы разъяснительного характера.

К а т а м н е з. После выписки продолжает периодически принимать седуксен, выполняет рекомендации врачей по соблюдению щадящего режима. Успешно окончил институт, работает инженером. Ни одного приступа в течение года после начала приема седуксена не отмечалось.

В приведенном наблюдении в развитии заболевания известная роль принадлежит детским инфекциям и особенно перенесенному в возрасте 12 лет энцефалиту неясной этиологии. На этом фоне отмечались формирование тревожно-мнительных черт личности и эндокринные нарушения. Это позволяет оценивать состояние больного в рамках резидуальных явлений органического поражения центральной нервной системы. Об этом же свидетельст-



вуют и данные неврологического статуса. Решающую роль в декомпенсации состояния сыграло перенапряжение больного и, в известной мере, ятрогенное воздействие, что привело к появлению не только полиморфных неврозоподобных расстройств, но и к вегетативным нарушениям.

Динамику вегетативных дисфункций в рассмотренном случае можно оценить как прогрессивную с тенденцией к усложнению и постепенным переходом к генерализованным вегетативным пароксизмам. Интенсивность вегетативных дисфункций позволила отнести их к наиболее выраженной группе расстройств. Важно отметить, что, как при возникновении первых пароксизмов, так и впоследствии, они были взаимосвязаны с неврозоподобными расстройствами, характеризовавшимися аффективной насыщенностью. В процессе лечения седуксеном регресс вегетативных и невротических нарушений происходил одновременно, что указывает на их тесную взаимосвязь. Предварительная (до назначения седуксена) терапия, проводившаяся на разных этапах заболевания, значительного эффекта не давала. Впервые при назначении седуксена «на игле» удалось купировать пароксизмальное состояние. Последующая терапия способствовала наступлению выраженного и стойкого терапевтического эффекта.

В связи с отмечавшейся во многих случаях, как и в приведенном наблюдении (а также в наблюдениях 1, 5, 10), высокой элективной эффективностью транквилизаторов при вегетативных дисфункциях у больных с «пограничными» состояниями, особенно при яркой эмоциональной окраске невротических и неврозоподобных расстройств, возникает предположение о возможности оценки вегетотропного терапевтического влияния транквилизаторов лишь как части общего успокаивающего влияния. Специально предпринятый нами в этом отношении анализ показывает, что под действием транквилизаторов подвергаются регрессу не только вегетативные пароксизмы, входящие в структуру невротических и неврозоподобных нарушений, но и дисфункции, непосредственно не связанные с невротическими расстройствами.

Нейролептические и другие седативные препараты часто могут способствовать уменьшению ряда невротических проявлений, при этом практически не оказывая терапевтического влияния на вегетативные пароксизмы. Этот факт, а также действие транквилизаторов на вегета-



тивны́е нарушения у больных органическими заболеваниями ЦНС, протекающими без значительных невротических нарушений, позволяет предполагать их специфическую «тропность» к вегетативным дисфункциям. Для уточнения этого предположения нами, совместно с Н. Н. Брагиной и Э. П. Флейсом (1972) было проведено специальное изучение вегетативно-эффektorных расстройств различной этиологии. В группе больных гипертонической болезнью, например, в межпароксизмальном периоде отмечались, как правило, упорные головные боли, колебания артериального давления, признаки почечной и кардиальной недостаточности. При гипертоническом кризе, по сравнению с другими пароксизмальными состояниями, на первый план выступал резко выраженный подъем артериального давления с развитием острой головной боли, как генерализованного характера, так и, соответственно сосудистому бассейну, бради- или тахикардия, на высоте состояния — нередко оглушенность. При этом другие вегетативные компоненты были выражены незначительно.

Внутримышечное введение в этих случаях транквилизаторов обычно не оказывало существенного эффекта на артериальное давление и головную боль. Течение криза смягчалось лишь за счет исчезновения тревоги и беспокойства. Применение транквилизаторов перорально без сочетания с другой терапией у больных гипертонической болезнью было не эффективно.

Назначение транквилизаторов при мигренозных пароксизмах и их профилактическое применение в этих случаях в межпароксизмальный период, так же как и лечение периферических вегетативно-эффektorных расстройств (acroangiospasms, болезнь Рейно, ганглиониты), терапевтического эффекта почти не давало. В отличие от этого, у больных пароксизмальными вегетативно-эффektorными нарушениями, сопровождавшимися кохлео-вестибулярными расстройствами и обычно описываемыми в рамках болезни Меньера, клиническая картина у которых определялась преимущественно вегетативными расстройствами в виде резкой бледности кожных покровов, профузного пота, рвоты, поноса и др., назначение транквилизаторов способствовало быстрому обрыву криза или значительной редукции всех его эмоционально-вегетативных компонентов.

Наблюдение  
Краткие  
и развивался пра  
Многие годы ра  
в последнее вре  
детей, семейные о  
Всегда отлича  
ным в поступках  
к себе и окружаю  
Кроме легко  
и редких гриппоз  
до обращения в  
ний грипп с выс  
ми. После снижен  
месяцев) отмечал  
устойчивыми веге  
На этом фоне по



Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о наиболее выраженном терапевтическом эффекте транквилизаторов, главным образом при пароксизмальных нарушениях вегетативно-эффекторной иннервации и невротических эмоционально насыщенных расстройствах. В свою очередь, это, наряду с другими клиническими фактами, выявленными в процессе настоящего исследования, как будет показано в дальнейшем, служит основанием для рассмотрения некоторых механизмов их действия.

Оценка наличия и выраженности снотворного влияния (при пресомнических расстройствах — отмечавшихся у 80% исследовавшихся, интрасомнических — у 29% и постсомнических — у 22%) транквилизаторов затруднена в силу неоднородности расстройств сна при неврозах, неврозоподобных и различных других состояниях. В наших наблюдениях под действием транквилизаторов прежде всего исчезали расстройства засыпания, характерные для различных невротических и неврозоподобных состояний, в первую очередь неврастенических расстройств. В этих случаях, в силу общего успокоения, под влиянием транквилизаторов быстрее наступал ночной сон, хотя выраженным собственно сомнолентным эффектом, сходным с действием барбитуратов, когда наступивший сон носит как бы «насильственный» характер, изучавшиеся транквилизаторы практически не обладали. Подтверждением этого является отмечаемая у большинства больных тесная связь транквилизирующего эффекта с ускорением засыпания. Характерным в этом отношении является следующее наблюдение.

Наблюдение 8. Больной Б., 51 года.

Краткие анамнестические сведения. Родился и развивался правильно. Окончил среднюю школу, затем институт. Многие годы работает в научно-исследовательском институте, в последнее время — заведующим отделом. Женат, имеет двоих детей, семейные отношения хорошие.

Всегда отличался стеничными чертами характера, был уверенным в поступках, инициативным и деятельным, требовательным к себе и окружающим.

Кроме легко протекавших детских инфекционных заболеваний и редких гриппозных состояний, ничем не болел. За четыре года до обращения в институт психиатрии перенес тяжело протекавший грипп с высокой температурой и сильными головными болями. После снижения температуры длительное время (около двух месяцев) отмечалось выраженное астеническое состояние с неустойчивыми вегетативными нарушениями и головными болями. На этом фоне появились затруднения засыпания, когда, ложась



в постель, в течение 2—3 часов не мог уснуть, причем, по выражению больного, «голова была совершенно свежей», дремотное состояние долго не развивалось. Наступивший сон был «тяжелым и не освежающим», по утрам было трудно вставать. В первую половину дня оставался вялым, хотелось дремать, однако, если днем ложился спать, то также длительное время не мог уснуть. Развившиеся нарушения сна значительно ухудшили общее состояние. Вынужден был через два месяца после перенесенного гриппа поехать в санаторий, где уменьшились все неврастенические расстройства, за исключением нарушений сна.

По совету врачей начал последовательно принимать различные снотворные средства (барбитураты, пноксирон, валерьяновый корень, тизерцинетта и др.). Наилучшее сомнолентное действие отмечалось при приеме мегинала, способствовавшего быстрому наступлению ночного сна. Однако пробуждение по утрам в это время становилось еще более трудным — длительное время держалась сонливость и вялость, в связи с чем не мог включиться в активную деятельность. После приема на ночь тизерцина и других нейролептических препаратов в минимальных дозах снотворного эффекта обычно не наступало, однако появлялись явления вегетативного дискомфорта, ощущение мышечной слабости и вялости.

Отмеченные расстройства сна сохраняются около четырех лет. За это время стал раздражительным, несдержанным, при возражениях со стороны окружающих легко начинает кричать, с трудом успокаивается. В связи с этим многократно предпринимал попытки лечения мепробаматом, элениумом и седуксеном. Дозы мепробамата до 2000 мг в день никакого эффекта не давали, терапия элениумом и седуксеном в дозе соответственно до 20 и до 10 мг также оказывалась неэффективной. Назначение же больших доз элениума и седуксена вызывало уменьшение раздражительности, эмоциональной напряженности и ускорение наступления ночного сна. Однако, наряду с этим, средние и большие дозы элениума и седуксена вызывали выраженную мышечную слабость, вялость, ощущение «разбитости», что значительно снижало работоспособность. В связи с этим принимал эти препараты только периодически в нерабочие дни.

При осмотре в институте соматических нарушений не выявлено, органической неврологической симптоматики не обнаружено. Заключение электроэнцефалографического обследования: показатели электроэнцефалограммы в пределах возрастной нормы, очаговых изменений не наблюдается.

Психическое состояние при обращении в институт характеризовалось неврастеническими расстройствами в виде повышенной раздражительности, несдержанности, почти постоянного ощущения «внутреннего напряжения» и торопливости. Наряду с этим, отмечались повышенная утомляемость, разнообразные, хотя и не выраженные вегетативные расстройства. Нарушения ночного сна определялись задержками засыпания, ощущением «тяжелого сна» с устрашающими сновидениями, трудностью утреннего пробуждения, отмечающейся наряду с дневной сонливостью.

Динамика состояния во время терапии. Исходя из анализа проводившейся ранее терапии, было назначено



комбинированное лечение тацитином в дозе до 30 мг в день (в три приема — утром, днем и вечером) и радедормом (на ночь) в дозе до 10 мг. На 5 день терапии больной стал более сдержанным, уравновешенным, улучшилось засыпание. После приема радедорма появлялась сонливость и дремотное состояние, переходящие в сон. Успокаивающий эффект во многом напоминал действие элениума и седуксена, однако не сопровождался мышечной слабостью и вялостью.

При продолжении терапии тацитином и радедормом в тех же дозах состояние продолжало улучшаться. К 30 дню терапии неврастенические расстройства значительно уменьшились и нормализовался ночной сон. Ложась вечером в постель, быстро засыпал, в течение ночи не просыпался, сновидения устрашающего характера не возникали. По утрам достаточно легко просыпался, не ощущал тяжести в голове и сонливости в первую половину дня, что отмечалось при назначении различных снотворных препаратов.

Через 1,5 месяца непрерывного приема тацитина был постепенно отменен и в последующем рекомендован его прием эпизодически только в период особенно значительных нагрузок. Попытки отмены лечения радедормом в течение 2—3 дней приводили к ухудшению ночного сна. В связи с этим больной непрерывно принимал препарат в течение 4 месяцев в неизменной дозе. Ослабления сомнолентного эффекта за этот период выявить не удалось. В дальнейшем, по категорическому настоянию врача, больной перешел на эпизодический прием радедорма. Это не вызвало ухудшения ночного сна.

Состояние больного перед началом терапии тацитином и радедормом в рассмотренном наблюдении определялось полиморфными невротическими нарушениями с преобладанием гиперстенических неврастенических расстройств и разнообразных пресомнических, интрасомнических и постсомнических нарушений.

Развитие заболевания непосредственно связано с тяжело протекавшим гриппом, осложнившимся, по-видимому, гриппозным энцефалитом. Хотя клипическое неврологическое и электроэнцефалографическое обследования не обнаружили знаков органического поражения центральной нервной системы, возникновение, течение и характер полиморфных невротоподобных расстройств позволяют их рассматривать в рамках резидуальных явлений поражения центральной нервной системы с невротоподобными нарушениями. О наличии «органической неполноценности» свидетельствует в определенной мере и реакция больного на различные медикаментозные средства. Прежде всего это относится к непереносимости нейролептических препаратов, а также — к выраженным побочным явлениям



в виде миорелаксации, возникавшим при назначении средних доз элениума и седуксена.

Терапия барбитуратами и другими снотворными средствами, попытки которой многократно предпринимались на протяжении 4 лет, практически не вызывала улучшения ночного сна. При достаточной дозе мепинала, наряду с улучшением засыпания, усложнялись и усиливались интрасомнические и постсомнические расстройства, что ухудшало общее состояние. Наряду с этим, применявшиеся снотворные средства практически не вносили изменений в структуру неврастенических нарушений.

В отличие от ранее проводившейся терапии, при назначении тацитина и радедорма делался расчет, с одной стороны, на транквилизирующее действие первого препарата, не сопровождаемое, в отличие от транквилизаторов группы бензодиазепина, значительным миорелаксирующим влиянием, и на «глобальное» снотворное действие — второго препарата. Как свидетельствует динамика состояния, этот расчет в значительной мере оправдался. Прежде всего уменьшилась эмоционально-аффективная насыщенность гиперстенических неврастенических расстройств, которые в последующем редуцировались. Попытки по мере снижения интенсивности невротических нарушений прекращения приема радедорма вновь быстро приводили к ухудшению ночного сна, что отрицательно сказывалось на всем течении заболевания. Лишь через 4 месяца, учитывая наметившуюся возможность психологического привыкания больного к радедорму, было осуществлено прекращение его приема. Ухудшения ночного сна не наступило.

Не рассматривая вопросы патогенеза, патофизиологии и клинической дифференциации отмеченных у больного нарушений сна и их трактовки, нам представляется особенно важным подчеркнуть возможность с помощью нитразепама (радедорма) и его комбинаций с другими транквилизаторами избирательно влиять на различные нарушения сна.

Интрасомнические расстройства в процессе терапии транквилизаторами изменялись, так же как и нарушения засыпания, обычно только в случае выраженного транквилизирующего влияния. Редукция расстройств ночного сна в этих случаях шла в направлении уменьшения диссоциированного, раздробленного сна (сопровождавшегося обычно двигательным беспокойством) и ночных страхов.



При влиянии на пресомнические и интрасомнические расстройства у ряда больных (особенно в позднем возрасте) при назначении транквилизаторов, как и в приведенном примере в период терапии элениумом и седуксеном, отмечалось усложнение имевшихся или появление новых постсомнических расстройств в виде утренней сонливости, а также просоночной дезориентировки и речедвигательных нарушений.

Особого рассмотрения заслуживает сонливость в дневное время, проявлявшаяся у 26 наблюдавшихся нами больных в процессе лечения транквилизаторами. Анализ этой группы выявил у большинства из больных наличие резидуальной недостаточности центральной нервной системы (тяжело протекавшие в прошлом инфекции и травмы, сосудистые расстройства и т. д.). Сонливость у них наступала практически независимо от применявшегося транквилизатора (за исключением транквилизаторов, не обладающих миорелаксирующим действием, назначение которых в наших наблюдениях не вызывало у больных дневной сонливости) и, по-видимому, зависела в значительно большей степени от биологической предрасположенности к сомноленции и, вероятно, от миорелаксирующего эффекта препаратов, чем от своеобразия психопатологических нарушений.

Приведенная характеристика действия транквилизаторов на расстройства сна носит обобщенный характер и недостаточно отражает индивидуальное своеобразие каждого препарата. Между тем, действие нитразепама в большей степени, чем влияние остальных транквилизаторов, приближается к собственно снотворному (а не транквилизирующему). В отличие от других препаратов, при его назначении наблюдается выраженное сомнолентное действие, во многом дополняющее транквилизирующий эффект и придающее ему новые качества. Как и в приведенном выше наблюдении, под влиянием нитразепама улучшается засыпание, увеличиваются продолжительность и глубина ночного сна практически у всех больных неврозами, психопатиями, псевдоспоподобными и психопатоподобными расстройствами, а также соматическими заболеваниями, сопровождающимися бессонницей. Столь широкий «спектр» снотворного действия нитразепама напоминает снотворный эффект барбитуровых производных, а также некоторых нейролептиков. Однако, в отличие от барбиту-



ратовых снотворных и нейролептических препаратов, нитразепам способствовал и в рассмотренном случае, и в других наблюдениях наступлению более поверхностного сна, что выражалось в возможности быстрого пробуждения больного в любое время ночи, а также утром и отсутствии при этом привносимых снотворными средствами явлений обнубиляции сознания, ощущения «тяжелой головы», разбитости, соматических нарушений и т. д.

Как правило, в процессе терапии выявляется связь седативного и миорелаксирующего компонентов транквилизирующего действия с влиянием на расстройства засыпания и интрасомнические нарушения. В отличие от этого, терапевтическое воздействие транквилизаторов на постсомнические расстройства (прежде всего на утреннюю и дневную сонливость) обычно взаимосвязано с проявлением активирующего компонента транквилизирующего эффекта.

Почти у всех транквилизаторов имеется миорелаксирующее действие, определяемое, по данным различных исследователей, их своеобразным тормозящим влиянием на полисинаптические передачи в спинном мозгу. В этом отношении особое положение занимают триоксазип, а также производные дифенилметана, не обнаруживающие в клинической практике миорелаксирующего эффекта.

Характерным примером миорелаксации в процессе терапии транквилизаторами являются наблюдения 4 и 10. Как в этих, так и во всех остальных случаях, мышечная слабость возникала либо в первые дни терапии, либо при назначении максимальных доз препаратов. Вначале у больных, как правило, появлялось ощущение тяжести век и рук, они начинали уставать при привычной физической нагрузке, старались больше времени сидеть или лежать в постели. При продолжении приема препарата появлялись или усиливались вялость, астения, адинамия. Снижалась скорость привычных для больных автоматических действий. У некоторых из них, преимущественно с органическими нарушениями центральной нервной системы, выраженным атеросклерозом, а также в старческом возрасте, вследствие ослабления мышечного тонуса сфинктеров наблюдалось непроизвольное мочеиспускание и дефекация (в 8 наблюдениях).

Как показал специальный анализ, частота и степень выраженности миорелаксации, возникающей в процессе

Триоксазип  
в том же  
дозировке  
средних начальных  
дозировок в течение  
нарушения моторики  
мышц. При назначении  
этого эффекта не  
в то же время  
становилось выше  
в лечении. Внутривенно  
и хлордиазепоксид  
большинства больных  
сравнительно быстро  
окончании введения  
Наличие миорелаксации  
и генерализации  
препарата, например  
затворов миорелаксационных  
У большинства  
было лабильным  
дни терапии. При этом  
степень выраженной  
шечных групп мышц.  
в дозах 15—30 мг  
в ногах, а при болевых  
распространялась  
степени, рук и ног  
пама (до 70 мг)  
в мышцах ног,  
носила, следовательно,  
ни разу не наблюдалась  
или мимических мышц  
неврологическом мускулатуры  
Однако в этих случаях  
рефлексы не проявлялись  
вышеуказанную. Миорелаксация



терапии транквилизаторами, зависела от ряда факторов, в том числе от начальной дозы, темпа наращивания дозировок, способа введения препарата, а также от особенностей заболевания и «почвы», на которой оно развилось, возраста больного и т. д. У тех больных, где при средних начальных суточных дозах (например, 10—15 мг диазепама или 20—30 мг хлордиазепоксида внутрь) возникала миорелаксация, кратковременный перерыв в лечении (2—3 дня) с последующим постепенным наращиванием дозировок в течение 10—15 дней полностью устранял нарушения моторики, обусловленные снижением тонуса мышц. При назначении транквилизаторов миорелаксирующий эффект наблюдался, как правило, непостоянно, но в то же время проявлялся довольно стойко, что препятствовало повышению дозы препарата и требовало перерыва в лечении. Внутривенное капельное введение диазепама и хлордиазепоксида приводило к миорелаксации у большинства больных, снижение мышечного тонуса было сравнительно кратковременным и быстро исчезало по окончании введения препарата.

Наличие миорелаксации, степень ее выраженности и генерализации обычно не зависели от суммарной дозы препарата, напротив, при длительном приеме транквилизаторов миорелаксации обычно не наблюдалось.

У большинства больных миорелаксирующее действие было лабильным и проявлялось, как правило, в первые дни терапии. При этом обращала внимание неодинаковая степень выраженности миорелаксации в различных мышечных группах. Так, например, при приеме диазепама в дозах 15—30 мг у ряда больных отмечалась слабость в ногах, а при большей выраженности миорелаксации она распространялась на мышцы туловища и, в меньшей степени, рук и шеи. При внутривенном введении диазепама (до 70 мг) одновременно возникала миорелаксация в мышцах ног, туловища, рук и шеи. Миорелаксация носила, следовательно, более глобальный характер (однако ни разу не наблюдалось нарушения со стороны оральных или мимических мышц и дыхательной мускулатуры). При неврологическом обследовании понижение мышечного тонуса и снижение силы мышц выступали очень четко. Однако в этих случаях сухожильные и периостальные рефлексy не проявляли тенденции к снижению или повышению. Миастенической реакции при повторных много-



кратных произвольных движениях в различных мышечных группах не выявлялось. Не изменялись коленные и ахилловы рефлексy при многократном повторном их вызывании.

Среди моторных проявлений действия транквилизаторов, наряду с миорелаксацией, отмечалась атаксия. Иногда она не распознается и описывается в рамках симптоматики, обусловленной мышечной слабостью. На первом этапе изучения действия транквилизаторов мы также полагали, что имеем дело с так называемой «псевдоатаксией», возникающей вследствие миорелаксации. Однако последующие наблюдения показали возможность возникновения истинной статической и локомоторной атаксии, которая, так же как и миорелаксация, носит лабильный, преходящий характер. Неустойчивость и атактическая походка ни у одного из наблюдавшихся больных не сопровождалась нарушениями выполнения пальце-носовой и пальце-пальцевой проб, интенционным тремором или адиадохокинезом.

Такова в обобщенном виде характеристика 15 основных компонентов клинического действия транквилизаторов. Она отчетливо показывает своеобразную направленность эффекта транквилизирующих препаратов к психопатологическим образованиям невротической структуры. Прежде всего, как указывалось, это относится к специфике наиболее характерного для всей группы препаратов глобального психотропного транквилизирующего влияния, распространяющегося на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность преимущественно невротических и невротоподобных нарушений. Другие рассмотренные показатели в той или иной мере также подтверждают эту тенденцию в закономерностях клинического действия транквилизаторов.

С учетом основной направленности психотропного действия транквилизаторов и наиболее характерных для них показателей клинической активности, появляются возможности для понимания специфических особенностей каждого препарата, относимого к группе транквилизаторов, и потенциальных возможностей его терапевтического эффекта.

Можно думать, что только совокупность клинически определяемого транквилизирующего и центрального нейро- и вегетотропного действия с описанными свойственны-



ми им основными компонентами клинической активности, является основанием для отнесения психотропного препарата к числу транквилизаторов. При этом важнейшим качеством их действия является не только вызывание в той или иной степени клинически определяемого психотропного транквилизирующего эффекта, но и одновременное снижение восприимчивости к висцеральным раздражителям, осуществляемое через нормализующее действие препаратов на вегетативную нервную систему.

Различные седативные и снотворные средства (валериана, пустырник, алкалоиды опия, сердечные гликозиды, бромиды и др.), наряду с присущим им специфическим клиническим эффектом, обладают сходным с транквилизаторами действием только в одном или нескольких направлениях и никогда не проявляют большинства из рассмотренных показателей их клинической активности. То же самое относится к пейролептическим препаратам, в том числе и с относительно слабым собственно пейролептическим действием, недостаточным для лечения выраженных психотических состояний, хотя и проявляющим иногда эффективность в тех же случаях, что и транквилизаторы. От «истинных» препаратов группы транквилизаторов их отличает, во-первых, отсутствие характерного центрального пейро- и вегетотропного действия, а также иной «спектр» психотропной активности. Это, в частности, недавно подтверждено исследованиями М. В. Виноградова с соавторами (1972), показавшими с помощью теста ММРІ, что введение снотворных и наркотических средств больным в предоперационный период, в отличие от транквилизаторов, не снимает тревогу и страх, хотя, благодаря вызываемой оглушенности, вялости и сонливости, имитирует транквилизирующий эффект.

Специфические возможности клинического действия транквилизаторов позволяют с новых позиций подойти к определению их места в ряду других психотропных средств и вопросам клинической группировки препаратов.



## КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ И ИХ ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

В истории введения в клиническую практику транквилизаторов, так же как и других групп психотропных препаратов, большую роль, как известно, сыграли элементы случайности и эмпиризма.

Первые нейролептические препараты из группы производных фенотиазина (хлорпромазин и др.), положившие начало современной психофармакологии, не были предложены для использования в медицинской практике в качестве психотропных препаратов.

При изучении группы противогистаминных средств в хирургической и терапевтической практике Laborit и Huguenard еще в 1946 году обратили внимание на то, что производные фенотиазина вызывают у больных эмоциональное спокойствие, безразличие и склонность к сонливости. Вскоре, исходя из этого, французские психиатры Delay, Deniker, Harl (1952), Hamon, Paraire, Velluz (1952) и др. предприняли попытку лечения хлорпромазином больных с различными видами возбуждения. О значительных терапевтических результатах производных фенотиазина в психиатрической практике было впервые доложено Delay и его соавторами в Париже на заседании, посвященном столетию медико-психологического общества Франции.

Подобным образом из общей медицины в психиатрию вошли и все другие группы современных психотропных препаратов.

Успокаивающее действие алкалоидов раувольфии, широкое применение которых в лечебной практике началось в пятидесятых годах XX столетия, было известно в Индии еще за 10 веков до нашей эры. В XVI веке естествоиспытатель Leonhard Rauwolf завез древнеиндийское растение в Европу, которое получило распространение под его именем. В 1952 году Müller, Schittler, Bein извлекли из *rauwolfia serpentina* Bentham алкалоид, получивший название резерпин и начавший применяться в качестве гипотензивного средства. При этом, так же как и в случае с производными фенотиазина, было обращено внимание на седативное действие нового препарата, послужившее основанием для его изучения в качестве психотропного препарата (Kline, 1954; Weber, 1954 и др.).

При терапии гидразиновыми ингибиторами моноаминоксидазы (особенно имином) больных туберкулезом выявилось активизирующее и антидепрессивное действие препаратов этой группы. В результате были созданы антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы (Kline, 1958 и др.).

Во время бурного расцвета синтеза и изучения фенотиазиновых производных, при исследовании клинического действия близкого по химическому строению к фенотиазинам препарата имипрамин, предложенного в качестве нейролептического средства, было обнаружено его выраженное антидепрессивное влияние. Это породило группу так называемых трициклических антидепрессантов (Kühn, 1957; Kielholz, 1959; Battegay, 1963 и др.).

Родоначальником современных транквилизаторов является мепробамат, синтезированный в числе девяти



других карбаматов пропандиола во время поисков новых веществ с центральным миорелаксирующим действием и являющийся дальнейшим усовершенствованием препарата мефепазин, длительное время применявшегося в качестве мышечного релаксанта в медицинской практике. С целью получения новых высокоэффективных миорелаксантов исследовались, а затем и рекомендовались в практику, первые представители наиболее распространенных в настоящее время транквилизаторов группы бензодиазепина — хлордиазепоксид и диазепам. Решающими в скрининге новых транквилизаторов (как и других психотропных препаратов) оказались клинико-фармакологические исследования.

Вслед за появлением первых сообщений об эффективности транквилизатора новой химической группы в различных странах обычно проводится большое количество специальных работ по синтезу новых, близких по структуре к оригиналу (первому представителю), препаратов, их фармакологическому и клиническому изучению с целью создания и выявления новых высокоэффективных транквилизирующих препаратов. Эта закономерность, как свидетельствует история современной психофармакологии, распространяется не только на транквилизаторы, но и на все группы психотропных препаратов. Идет «разработка» того или иного класса близких по структуре соединений, на основании которой рождаются обычно схожие по направленности, но отличающиеся по выраженности и эффективности действия психотропные препараты. Из числа транквилизаторов наиболее плодотворным явилось изучение группы производных бензодиазепина.

Принципиально иной по сравнению со всеми остальными транквилизаторами целенаправленный подход отличал работу венгерских исследователей при создании транквилизирующих препаратов из группы производных амида триметоксибензойной кислоты (из этой группы в клинической практике наиболее известен препарат триоксазин). При создании этих препаратов (синтез осуществлен в 1959 году Borsy и др., впервые изучены в 1960 году Varga и др.) исследователи основывались на том, что триметоксифенольные соединения, в том числе и такие вещества, как мескалин и резерпин, обладают выраженной психотропной активностью. В серии специальных исследований было установлено, что, как сама



триметоксибензойная кислота, так и ее производные, в опытах на животных обладают седативным действием (Borsy с сотрудниками). Наиболее выраженным из числа производных амидов триметоксибензойной кислоты успокаивающее действие оказалось у препарата V<sub>7</sub>, получившего в дальнейшем название триоксазин.

Такой оправдавший себя обоснованный подход к созданию транквилизатора новой химической структуры до последнего времени являлся исключением, а не правилом скрининга новых психотропных препаратов. Однако, расширяющиеся исследования по выявлению зависимостей между строением и действием психотропных средств, в том числе и транквилизирующего типа, могут явиться основой для направленного создания препаратов с заранее предусматриваемым спектром действия<sup>1</sup>.

В первых классификациях психотропных препаратов транквилизаторы обычно объединялись с нейролептиками в группу психолептических препаратов. Так, Delay в классификациях 1961 и 1967 годов все психотропные препараты делит на три основные группы: психолептики, психоаналептики, психодизлептики. Транквилизаторы в этой классификации составляют лишь подгруппу первой группы. В. В. Закусов (1963, 1966) описывает большие и малые транквилизаторы в одной группе транквилизирующих веществ, относя к первым нейролептические («нейроплегические»), а ко вторым атарактические препараты. Laburt (1959), также называя транквилизаторы атарактическими средствами, отделяет их от седативных, к которым, с его точки зрения, следует отнести производные фенотиазина, алкалоиды раувольфии и дериваты дифенилметана. К атарактикам, которые в ряде мест он называет транквилизаторами с меньшим диапазоном действия, или малыми транквилизаторами, принадлежат препараты, проявляющие свою психотропную активность преимущественно при состояниях тревожной напряженности. Stach, Pöldinger (1966), исходя из критерия наличия или отсутствия антипсихотического эффекта, предложили психофармакологические средства рассматри-

<sup>1</sup> Здесь не приводятся сведения о зависимостях между строением и действием психофармакологических препаратов. Анализ имеющихся данных по этому вопросу опубликован нами совместно с Ф. Н. Пирназаровой, В. М. Чибриковым и Ю. Н. Вихляевым в 1967 году.



вать в трех группах — не имеющих антипсихотического действия, обладающих им и отличающихся психотомиметическим влиянием. Транквилизаторы в этой классификации, наряду с гипнотиками и стимуляторами центральной нервной системы, отнесены к препаратам, не обладающим антипсихотическим эффектом. Утверждение принципиальной невозможности транквилизаторов оказывать влияние на психотические расстройства, по-видимому, находится в противоречии с фактами клинической практики. Во всяком случае, категорическое отграничение транквилизаторов от препаратов, обладающих антипсихотической активностью, не находит поддержки в последующих группировках психотропных препаратов.

В одной из наиболее распространенных в зарубежных странах классификаций, принятой в США (1967), психотропные вещества по их клиническому действию разбиты на 5 групп: антипсихотические; антидепрессанты; антиневротические препараты (агенты, снимающие тревогу, (anxiolytic agents), к которым принадлежат транквилизаторы (в понимании большинства отечественных исследователей); стимуляторы; галлюциногены.

Некоторые исследователи (Berger, 1954, 1957; Bovet, 1963 и др.), не отрицая наличие у транквилизаторов психотропного влияния, на первое место выдвигают их миорелаксирующую способность. В связи с этим они относят транквилизаторы (мепробамат, хлордиазепоксид, диазепам) не к психотропным препаратам, а к группе центральных миорелаксантов. Вслед за классификациями Цюрихского конгресса психиатров (1957) и исследовательской группы Всемирной организации здравоохранения (1967) транквилизаторы, наряду с нейролептиками, антидепрессантами, психостимуляторами и психотомиметиками, большинством исследователей выделяются в обособленную группу психотропных препаратов (Г. Я. Авруцкий; Ю. А. Александровский с соавторами; Р. А. Наджаров; А. В. Снежневский; Hoff, Hoffmann; Kalinowsky; Labhard; Rees; Темков, Киров и др.).

Однако отдельные авторы — Shepherd, Wing, 1962; Schmitt, 1965 и др. считают целесообразным разделять психотропные средства на большие транквилизаторы, к которым принадлежат нейролептики фенотиазинового ряда, алкалоиды раувольфии и бутирофеноны; малые транквилизаторы, включающие (по мнению некоторых



исследователей) также производные фенотиазина с незначительной выраженностью антипсихотического действия (пропазин, дипразин и др.) и производные дифенилметана (атаракс, азациклонол и др.); седативные средства, состоящие из гипноседативных препаратов (барбитураты и др.) и транквило-седативных веществ (мепробамат и др.). В этих классификациях особо выделяется также группа препаратов с центральным холинолитическим действием (амизил и др.). Тимолептики (стимуляторы) разделены на три группы — сходные по действию с амфетамином (пиридрол и др.), отличающиеся трициклическим строением и ингибирующие моноаминооксидазу (ипразид и др.).

Учитывая общность клинического эффекта внутри транквилизирующих препаратов, предпринимаются попытки выделения нескольких подгрупп. Hoff, Hoffman (1963), исходя из скорости наступления терапевтического эффекта, разделяют транквилизаторы на быстродействующие (мепробамат, хлордиазепоксид, диазепам) и медленнодействующие (каптодамиин, гидроксизин и др.). В таком подразделении, основывающемся на важных для практики качествах клинического действия транквилизаторов, к сожалению, нельзя учесть клиническое состояние больного, определяющее в не меньшей степени, чем фармакодинамика самого препарата, «быстроту» или «замедленность» эффекта. Во многом это, как известно, зависит и от способа введения препарата. К тому же группировка Hoff и Hoffman охватывает лишь незначительную часть известных в настоящее время транквилизаторов.

Taescher, Schlager (1961) и поддерживающие их Темков и Киров (1971), основываясь на химической структуре и некоторых фармакологических свойствах транквилизаторов, разделяют их на три группы: а) производные дифенилметана и дифенилметанола; б) центральные миорелаксанты (бензодиазепины, алифатические спирты); в) транквилизаторы, являющиеся переходными к снотворным. На наш взгляд, в такой группировке транквилизаторов отсутствует основанная на едином подходе последовательность в выборе критериев для их разграничения.

Как следует из приведенного перечисления наиболее известных классификаций психотропных препаратов, пол-



ное согласие в группировке психотропных препаратов не может считаться достигнутым. Это позволило Shepherd с соавторами (1962) отметить неудовлетворительность существующих классификаций психофармакологических средств. При этом, наибольшие противоречия, касающиеся не только терминологических различий, но и понимания существа действия, относятся к транквилизаторам. Называя их психолептиками, атарактиками, малыми транквилизаторами, антитревожными средствами, препаратами без антипсихотического действия, миорелаксантами и т. д., авторы объединяют или разделяют транквилизаторы с нейролептиками, гипнотиками, седатиками или вообще не относят их к психотропным средствам (например, предлагая рассматривать их как миорелаксанты). Однако при всех различиях в понимании отдельными исследователями терминов «транквилизаторы» и «транквилизирующее действие», у большинства имеется общая точка зрения на то, что транквилизаторы — особая группа психотропных препаратов, действие которых в принципе отлично от нейролептиков и терапевтический эффект которых распространяется преимущественно на невротические расстройства («антиневротические» препараты).

Отсутствие единства в классификации психотропных средств во многом связано с различными принципами подхода к их группировке, что убедительно показано в работах Г. Я. Авруцкого (1969), Темкова и Кирова (1971) и других исследователей. К наиболее часто используемым принципам относятся клиническая группировка — в приложении к транквилизаторам наиболее показательным является объединение препаратов по принципу «антиневротического эффекта», разница в химическом строении, фармакологическом эффекте, физиологическом действии.

Многообразие фармакологических и клинических эффектов психотропных средств, «перекрещивающихся» у различных препаратов, неизвестность этиологии и патогенеза большинства психических заболеваний, а также наличие широкого арсенала химических веществ с психотропной активностью, лишают возможности применения единого критерия для группировки препаратов. Использование нескольких из перечисленных или других критериев неизбежно приводит к известной непоследовательности классификации. Наиболее наглядно это можно видеть в упомянутой классификации Shepherd и Wing, в которой



используется ряд подходов к группировке психотропных препаратов. Фенотиазины авторами этой классификации рассматриваются в рамках больших и малых транквилизаторов в зависимости от степени выраженности влияния на психотические расстройства. Тем самым нарушен единый принцип химической группы, обладающей определенным спектром действия. Центральные холинолитики (амизил) выделяются не на основании клинического действия или химического строения, как остальные препараты, а благодаря выявленному в эксперименте механизму действия. Препараты типа мепробамата (транквило-седативные), объединяемые исследователями с гипнотическими веществами (барбитураты и др.), отнесены к седативным средствам. В результате смешения принципов подхода к группировке, в рассматриваемой классификации препараты со сходным транквилизирующим действием, применяемые при идентичных клинических состояниях, оказались расположенными в трех группах (малые транквилизаторы, седатики, центральные холинолитики).

Ю. И. Вихляев и Т. А. Клыгуль (1968), исходя прежде всего из фармакологической активности транквилизаторов, рассматривают их в трех группах. В первую они относят так называемые нейрорелаксантно-седативные средства (мепробамат, хлордиазепоксид, диазепам, нитразепам и др.). Во вторую — гипноседативные (метилпентинол и др.). Третью группу составляют вегетоседативные транквилизаторы (триоксазин, гидроксизин и др.). Ведущим в этом разделении транквилизаторов, как следует из названий групп, является принцип преимущественного центрально миорелаксирующего действия в первом случае, гипнотического — во втором и вегетодепримирующего — в третьем. В клинической практике эти виды действия транквилизаторов вряд ли практически расчленимы. Вместе с тем, общепринятые суждения об особенностях лечебного действия отдельных препаратов находятся в противоречии с данными авторов этой классификации. Так, например, нитразепам, превосходящий в клинической практике по гипнотическому эффекту все остальные препараты, вошел в группу нейрорелаксантно-седативных, а не гипноседативных транквилизаторов, препарат диазепам — наиболее эффективное средство при различных вегетативных дисфункциях — вынесен за рамки вегетоседативных препаратов и т. д. Таким образом, дифференциация тран-



квилизаторов, исходящая только из экспериментально-фармакологических данных, не во всем согласуется с клиническими наблюдениями.

Наиболее продуктивным подходом к группировке и классификации транквилизаторов, по-видимому, является уточнение общего для всех транквилизаторов своеобразия клинического действия и его рассмотрение в различных химических группах веществ, обладающих транквилизирующим эффектом. Аналогичные исследования нейролептических препаратов и антидепрессивных средств с успехом проведены многими отечественными и зарубежными исследователями.

На основании приведенной выше характеристики основной направленности психотропного действия транквилизаторов и показателей их клинической активности, к транквилизаторам в настоящее время относят, по нашим подсчетам, примерно около 50 препаратов, применяющихся в клинической практике. Они представлены различными классами химических соединений, отличаются фармакологическими характеристиками и не имеют выявленных общих механизмов действия. Тем не менее, вся группа транквилизирующих препаратов объединяется схожестью основной направленности клинической активности.

С учетом этого все транквилизаторы можно рассматривать в следующих 7 группах:

1. Производные пропандиола — мепротан (мепробамат, андаксин), тибамат (солацен).

2. Производные амида триметоксибензойной кислоты — триметоксин (триоксазин).

3. Ненасыщенные карбинолы — метилпентинол (обливон), арвинол, эктилурейя.

4. Производные дифенилметана — гидроксизин (ата-ракс), амизил (бенактизин), азациклонол (френквел).

5. Производные 1,4-бензодиазепина — хлордiazепоксид (либриум, элениум, напотои, радепур); диазепам (валиум, седуксен, апаурин, фаустаи, реланиум, диапам, дипам); оксазепам (адумбраи, тазепам, серакс, сереста); нитразепам (эуноктин, могадон, радедорм); медазепам (побриум); лоразепам; клоназепам.

6. Производные дибензобиндиклооктадена — бензоктамин (тацитин).

7. Другие психотропные препараты с подобным транквилизаторам действием, к которым относятся:



а) снотворные, некоторые нейролептические (со слабо-выраженным нейролептическим действием) и другие препараты, в том числе: гиндарин, доксепин, опипрамол, ипронал, квиэтидин, периметазин, лизоридазин, тиоридазин, проперциазин, метилдиазепинон, мефепоквалон, амолфин, элроквил и др.;

б) комбинированные препараты: мепрозин, прозин, либракс и др.

Химическая структура и названия препаратов с транквилизирующим действием представлены в табл. 2.

Таблица 2

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И НАЗВАНИЯ ОСНОВНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
С ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

Основное название препарата и его химическое наименование	Химическая формула	Патентные (торговые, фирменные) названия
1	2	3

Производные 1,3-пропандиола

Мепробамат; 2-метил-2-н-пропил- 1,3-пропандиолкарба- мат	$  \begin{array}{c}  \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_2\text{-O-C-NH}_2 \\  \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \text{O} \\  \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\  \quad \quad \quad \text{C} \\  \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\  \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2\text{-O-C-NH}_2 \\  \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \text{O}  \end{array}  $	Андаксин, биоба- мат, гармонон, мепротан, мепрозан милтаун, рестинал сестран, тензо- нал, экванил
---	---	--

Тибамаат; N-н-бутил-2-метил- 2-н-пропил-1,3- пропандиолкарбамаат	$  \begin{array}{c}  \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_2\text{-O-C-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\  \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \text{O} \\  \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\  \quad \quad \quad \text{C} \\  \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\  \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2 \quad \text{CH}_2\text{-O-C-NH}_2 \\  \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \text{O}  \end{array}  $	Бенвил, солацен, тибатран
---	---	------------------------------

Производные триметоксибензойной кислоты

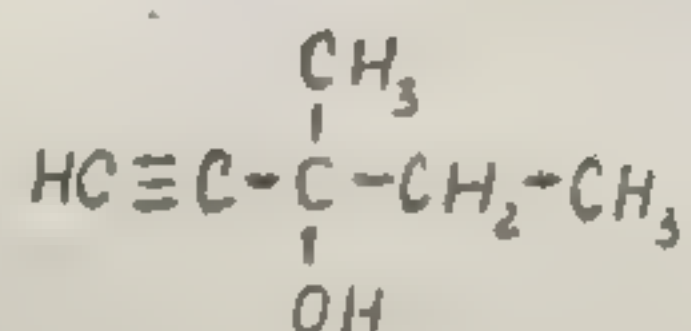
Триметоксин; N-(3,4,5-тримето- ксибензоил)-тетра- гидро-1,4-оксазин	$  \begin{array}{c}  \text{H}_3\text{CO} \\    \\  \text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \\    \\  \text{H}_3\text{CO}  \end{array}  $	Кеданон, метозин, седоксазин, три- оксазин, V-7
--	--	---



I	2	3
---	---	---

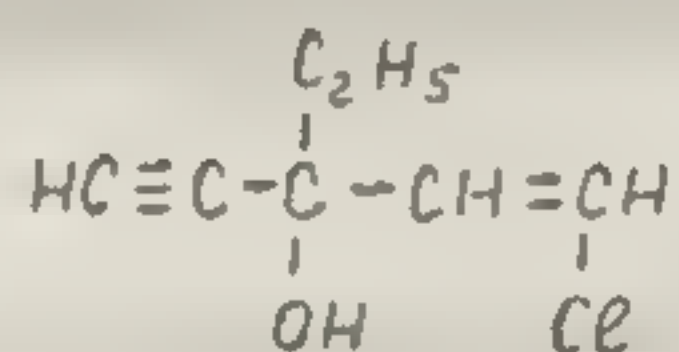
### Ненасыщенные карбинолы

Метилпентинол;  
3-метил-1-пентин-3-ол



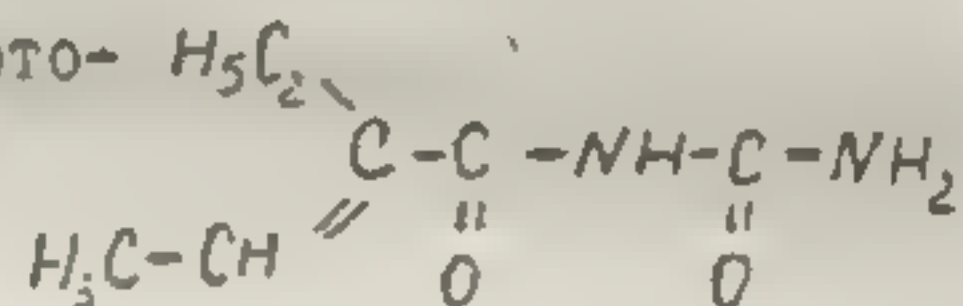
Апридол, далгол,  
дормизон, зоннер-  
мон, обливон, пен-  
тинол

Этхлорвинол;  
этил-(β-хлорвинил)-  
этинилкарбинол



Арвинол, нормозон,  
плацидил, рори-  
дорм, серензил

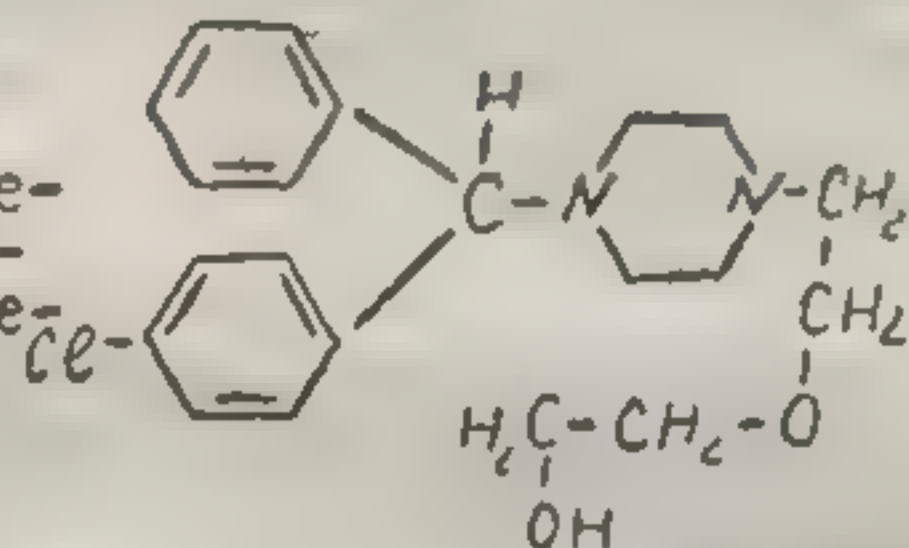
Эктилурей;  
N-(цис-2-этилкрото-  
нил)-мочевина



Астин, леванил,  
настин, паразон,  
седаракс

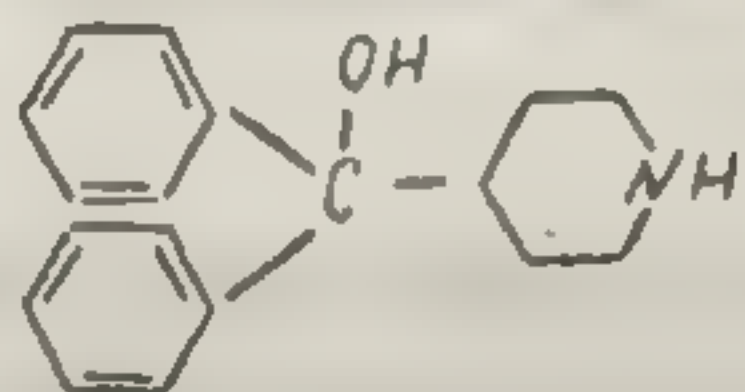
### Производные дифенилметана

Гидроксизин;  
1-(п-хлордифенилме-  
тил)-4-[β-(2-окси-  
этокси)-этил]-пипе-  
разин



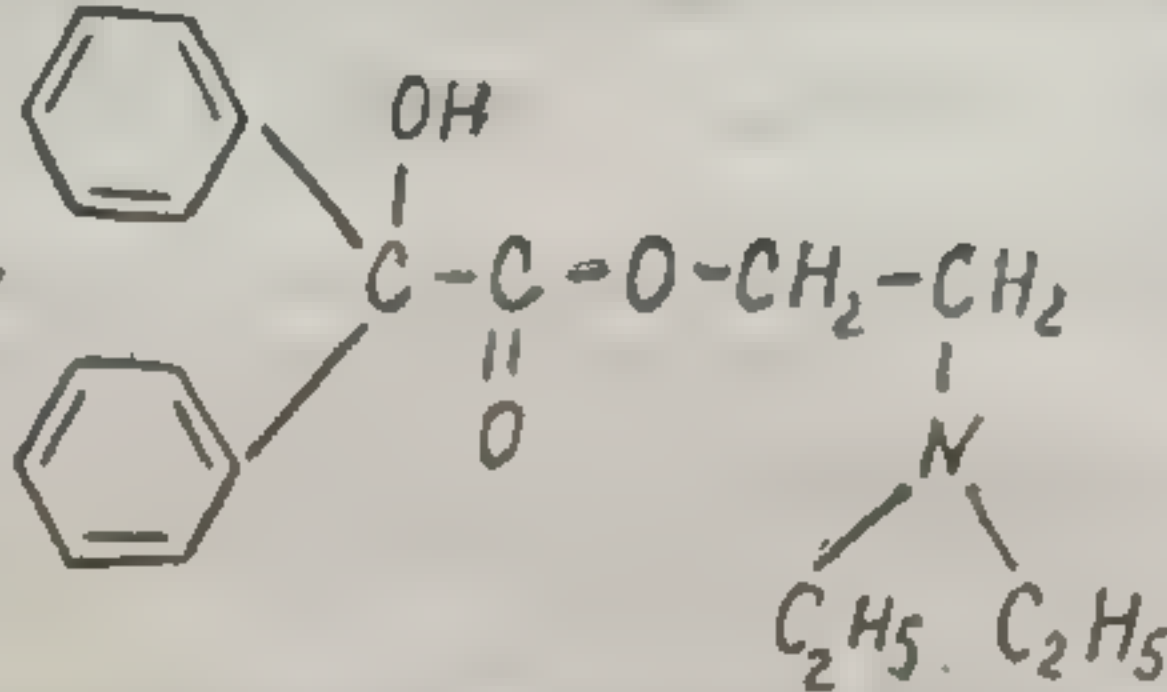
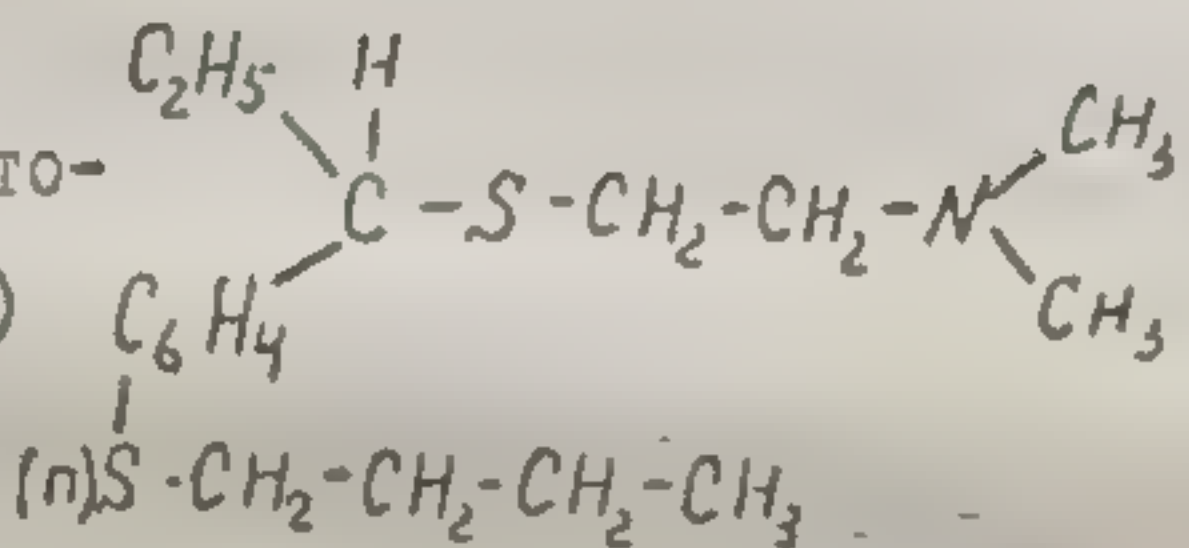
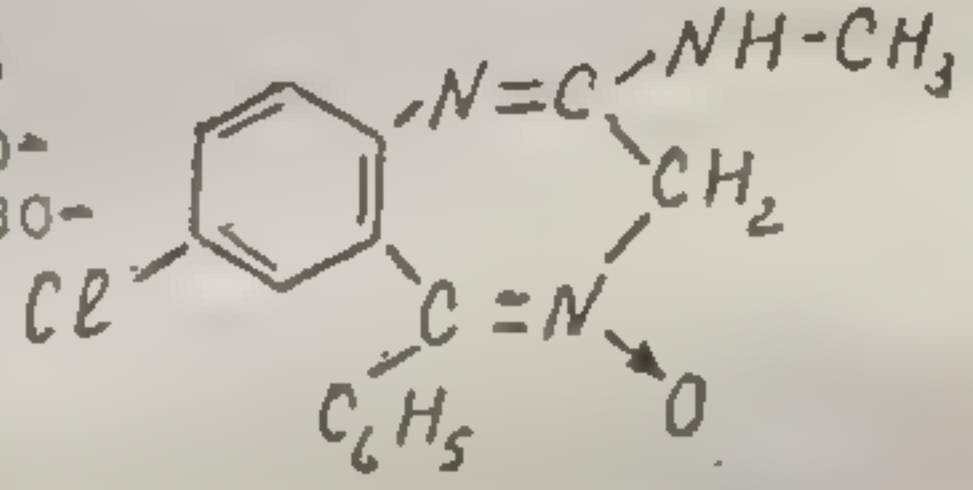
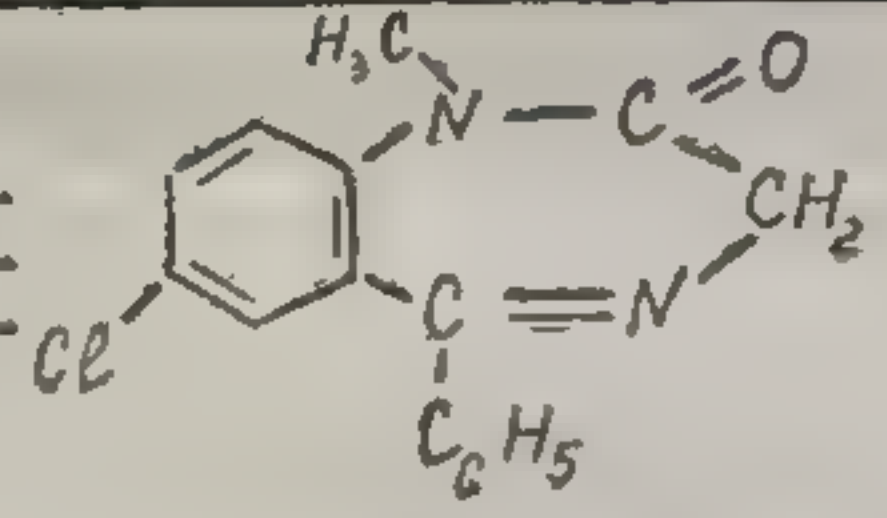
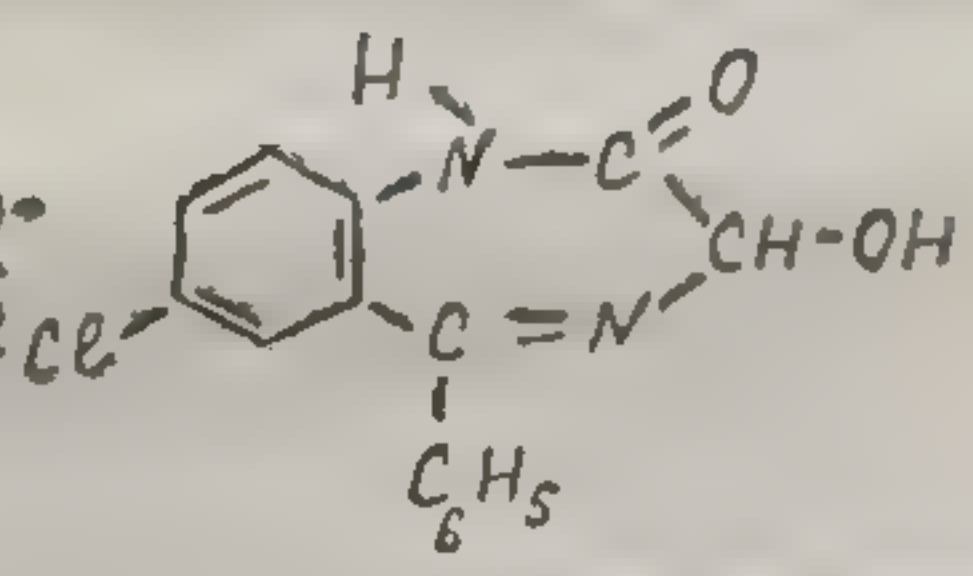
Атаракс, вистарил,  
ленопакс, пласи-  
дол

Азациклонол;  
α,α'-дифенил-α-(4-  
пиперидил)-метанол

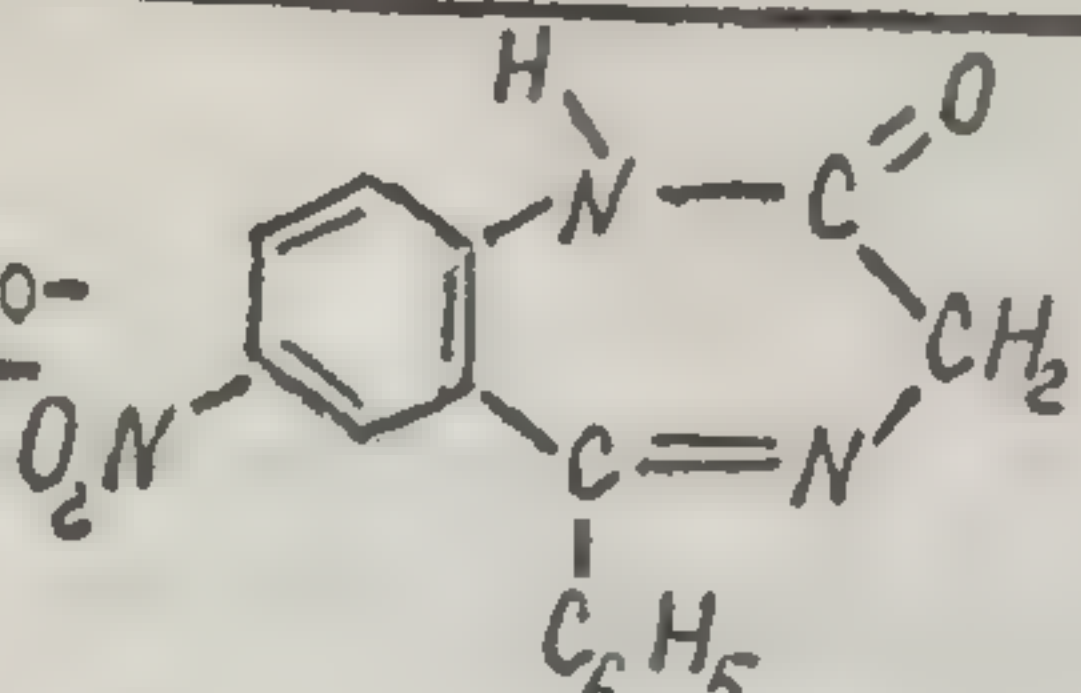


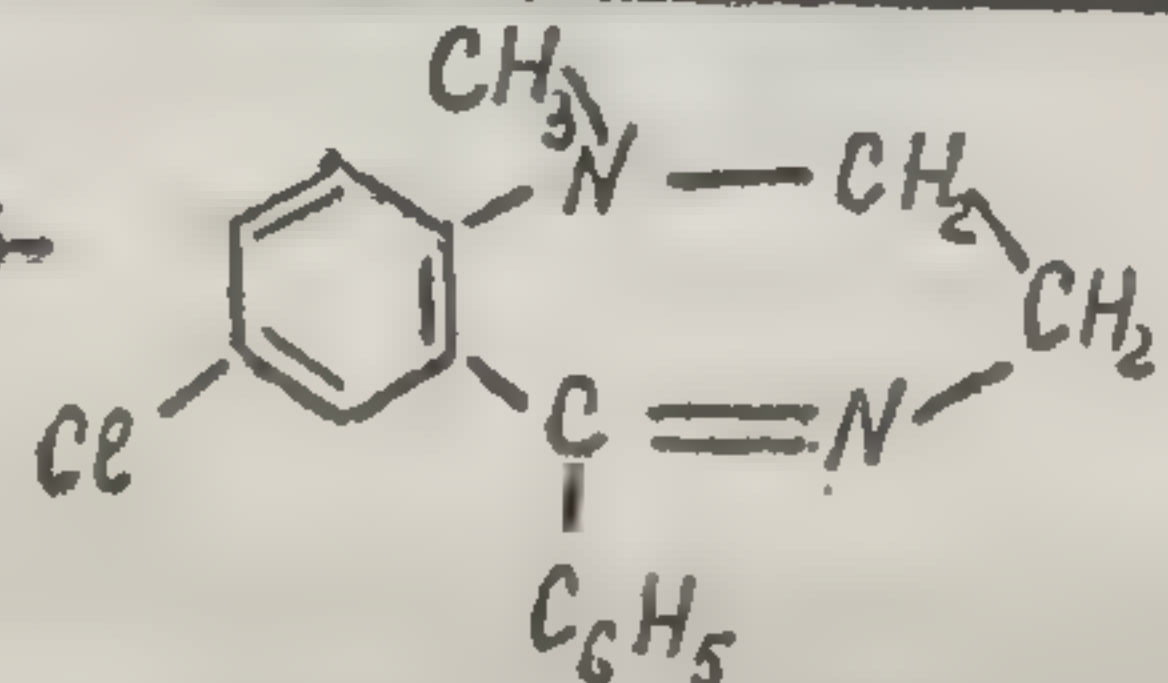
Атарактан, френк-  
вел, френотон

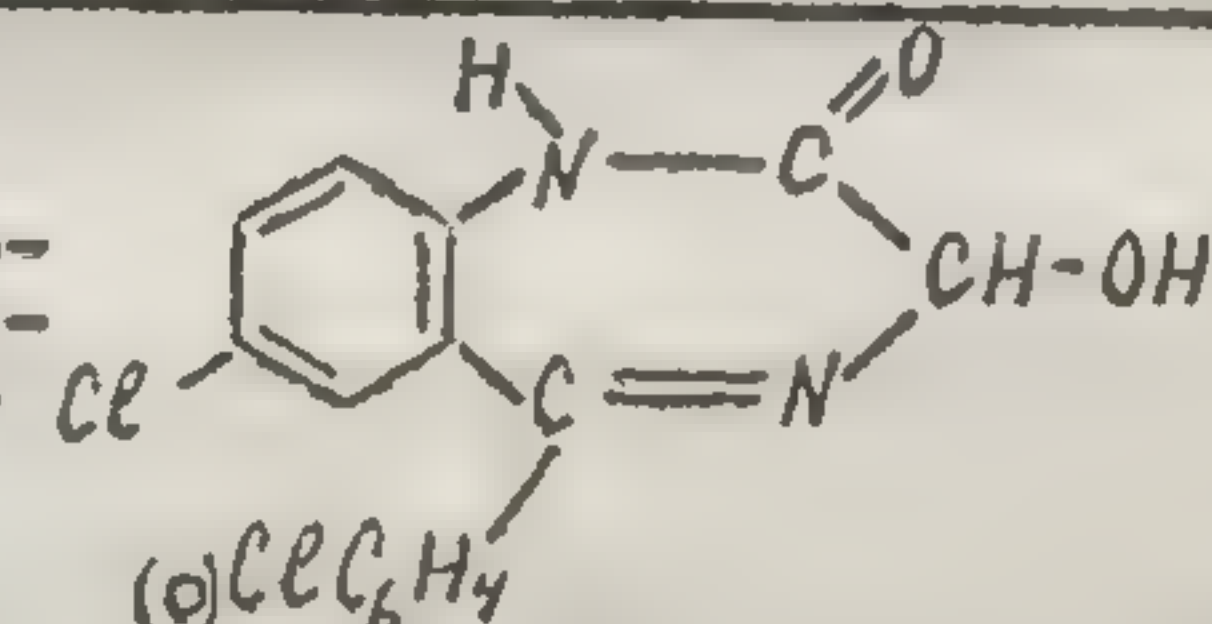


I	2	3
<p>Амизил; β-диэтиламиноэтиловый эфир α-окси-α,α-дифенилуксусной кислоты</p>		<p>Амитакон, бенактин бенактизин, валадан, диазил, люсидрил</p>
<p>Каптодиамин; (п-н-бутилмеркапто-дифенилметил-β-диметиламиноэтил) сульфид</p>		<p>Ковантин, суврен, N-68</p>
<p>Производные 1,4-бензодиазепина</p>		
<p>Хлордiazепоксид; 7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид</p>		<p>Дизепин, либриум, напотон, радепур, элениум</p>
<p>Диазепам 7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он</p>		<p>Апаурин, валиум, диапам, дипам, реланиум, седуксен, фаустан</p>
<p>Оксазепам 7-хлор-1,3-дигидро-3-окси-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он</p>		<p>Адумбран, пракситен, рондар, сереста, тазепам</p>

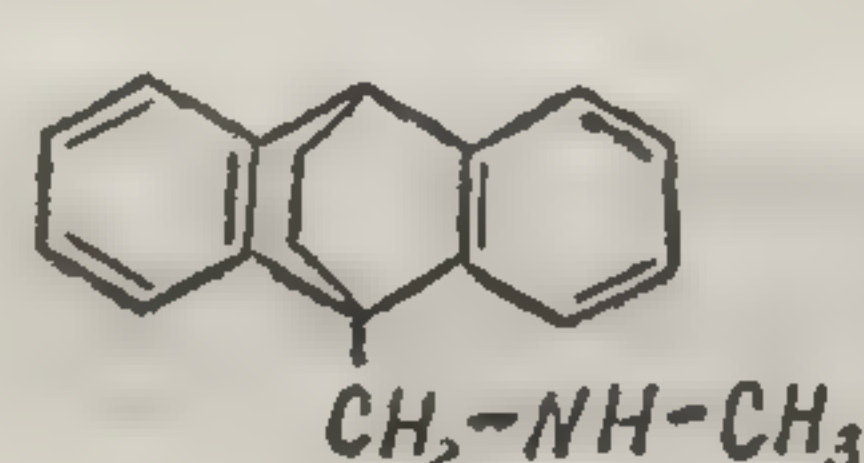


I	2	3
Нитразепам; 7-нитро-1,3-дигидро- 5-фенил-2Н-1,4-бен- зодиазепин-2-он		Бензалия, могадан, могадон, неозепам, радедорм, ронексом, эуноктин

Медазепам; 7-хлор-1,3-дигидро-5- фенил-2Н-1,4-бензо- диазепин		Нобриум, рудотель
--	---	-------------------

Лоразепам; 7-хлор-1,3-дигидро- 3-окси-5-(о-хлорфе- нил)-2Н-1,4-бензо- диазепин-2-он		Wy 4036
---	--	---------

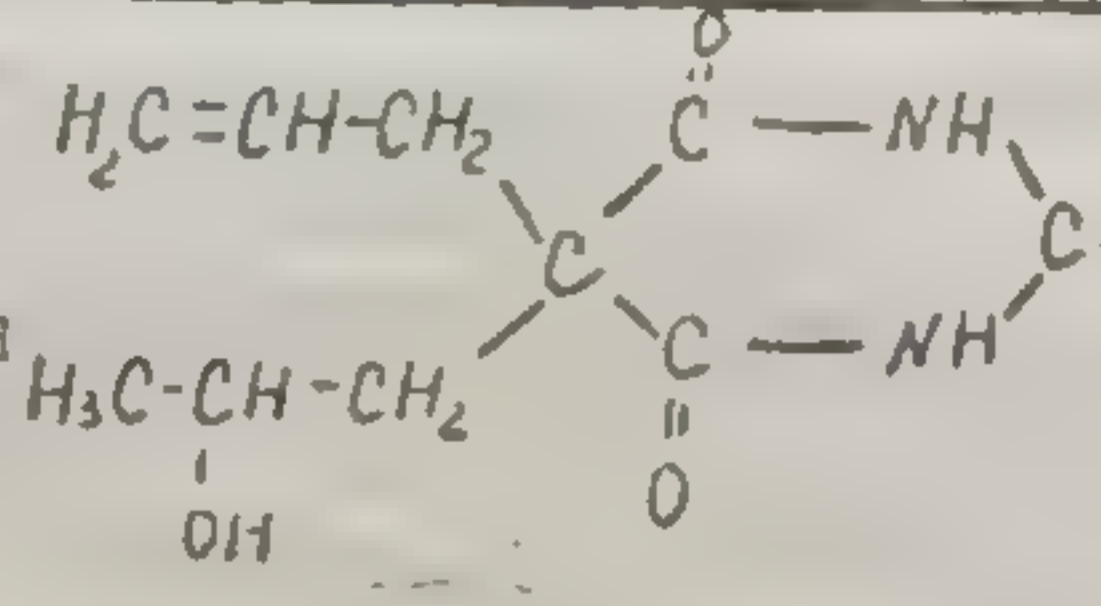
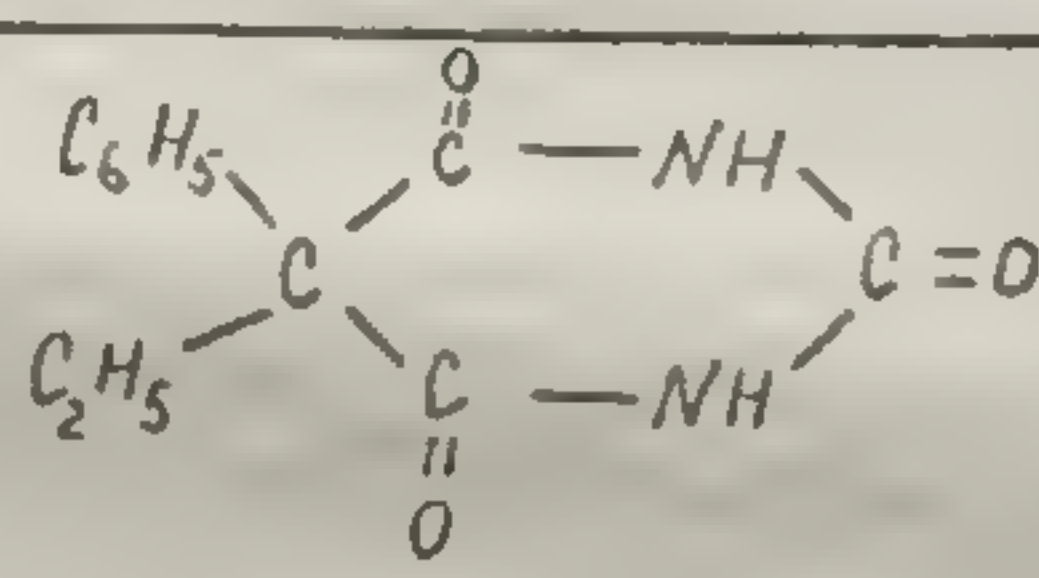
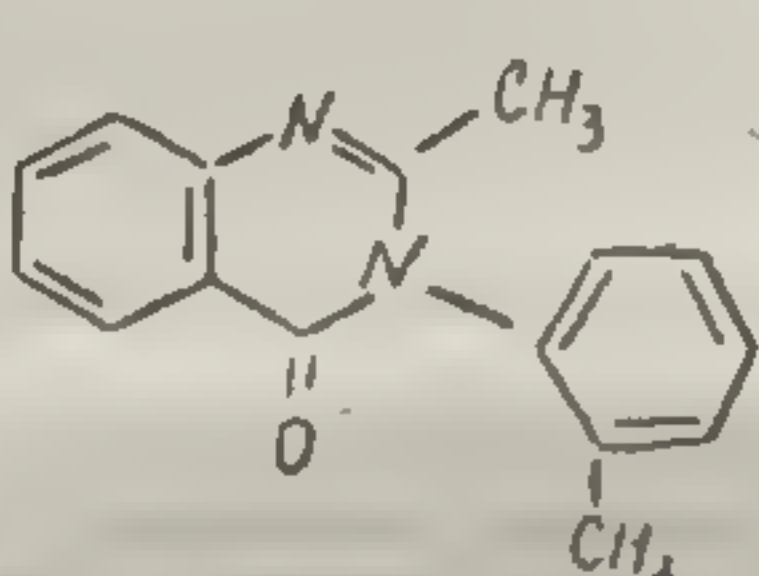
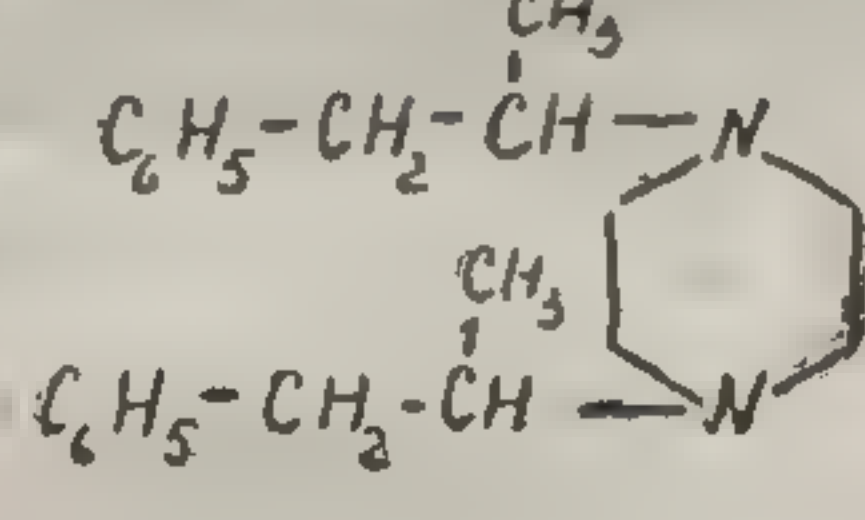
#### Производные дибензобициклооктадиена

Тацитин; 1-метиламинометил- дибензо [В,е] бицикло [2,2,2] октадиен		Бензоктамин, Ciba 30-803 Ba
---	--	--------------------------------

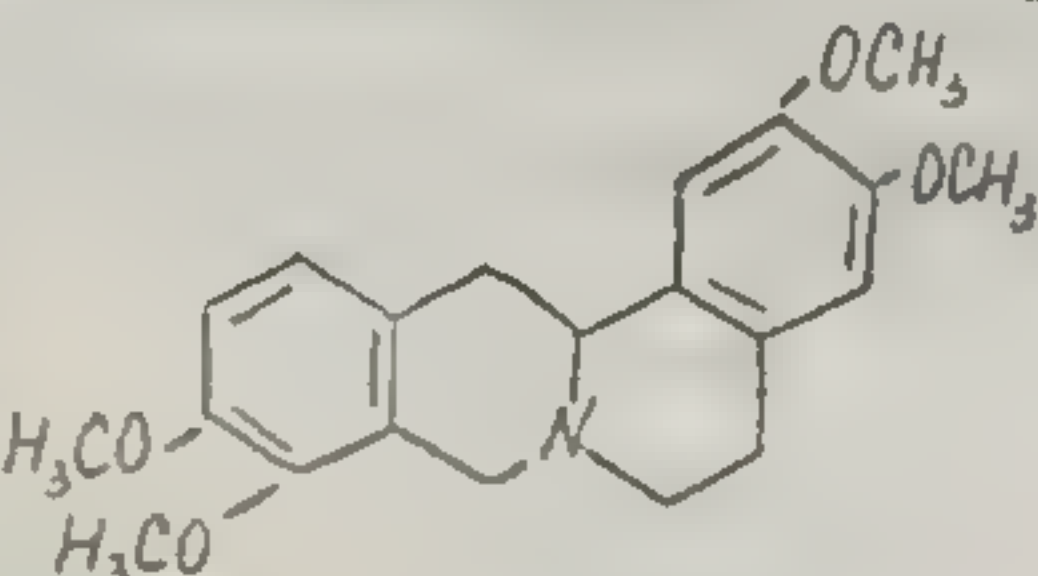
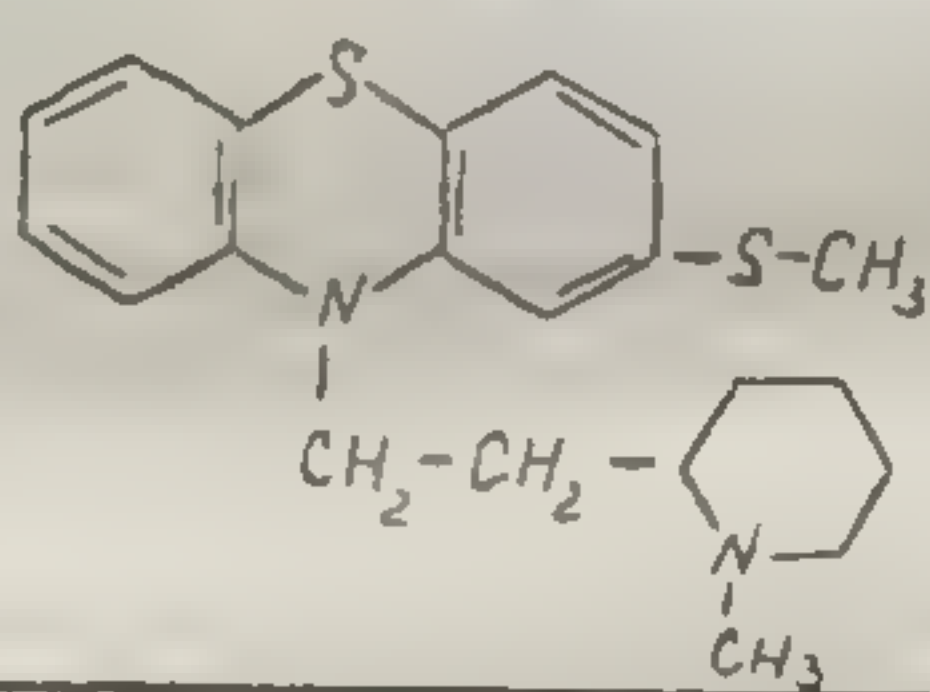
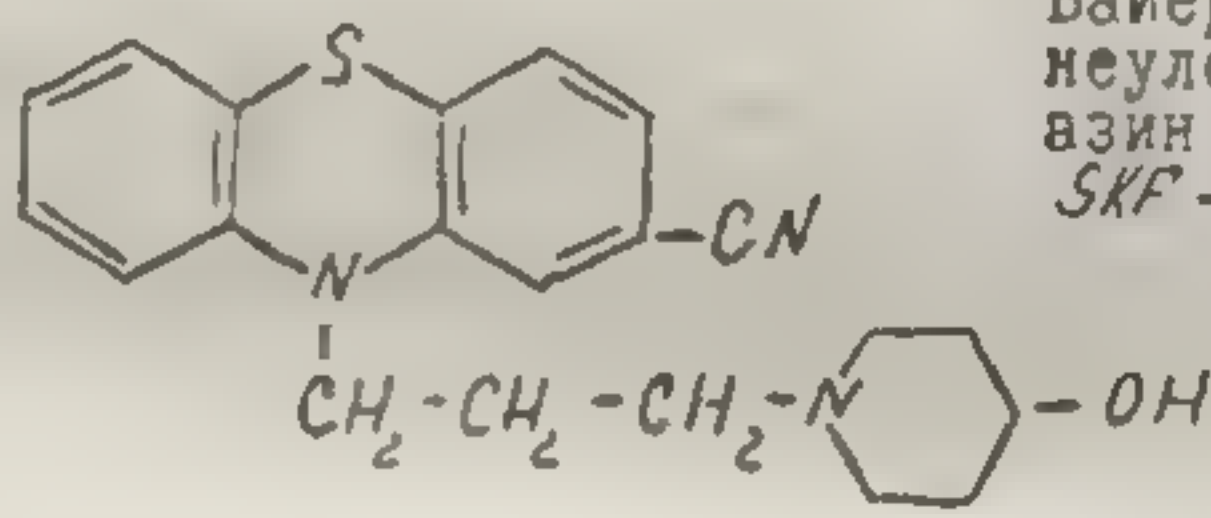
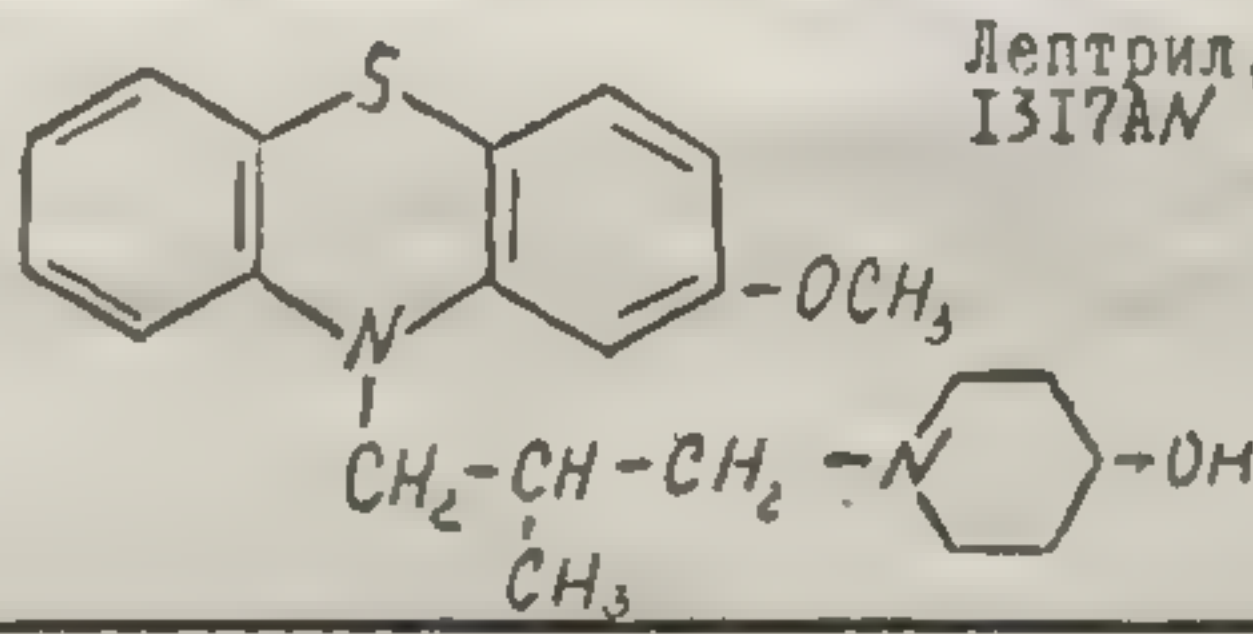
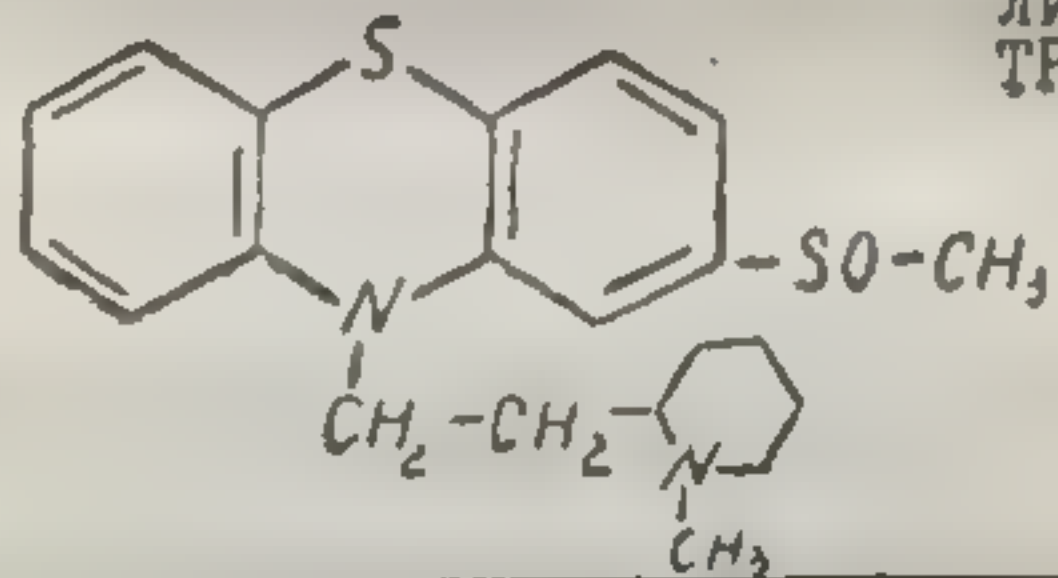
Другие препараты с подобным транквилизаторам действием:

а) Снотворные и другие препараты, в том числе со слабо-выраженным нейролептическим и антидепрессивным действием.

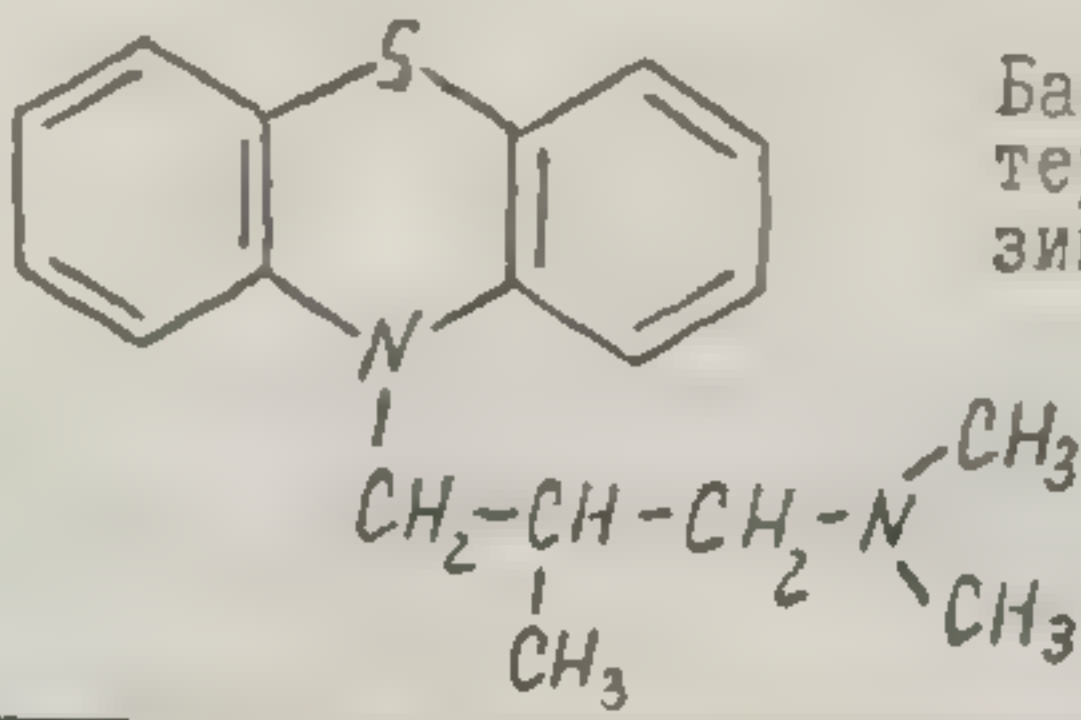
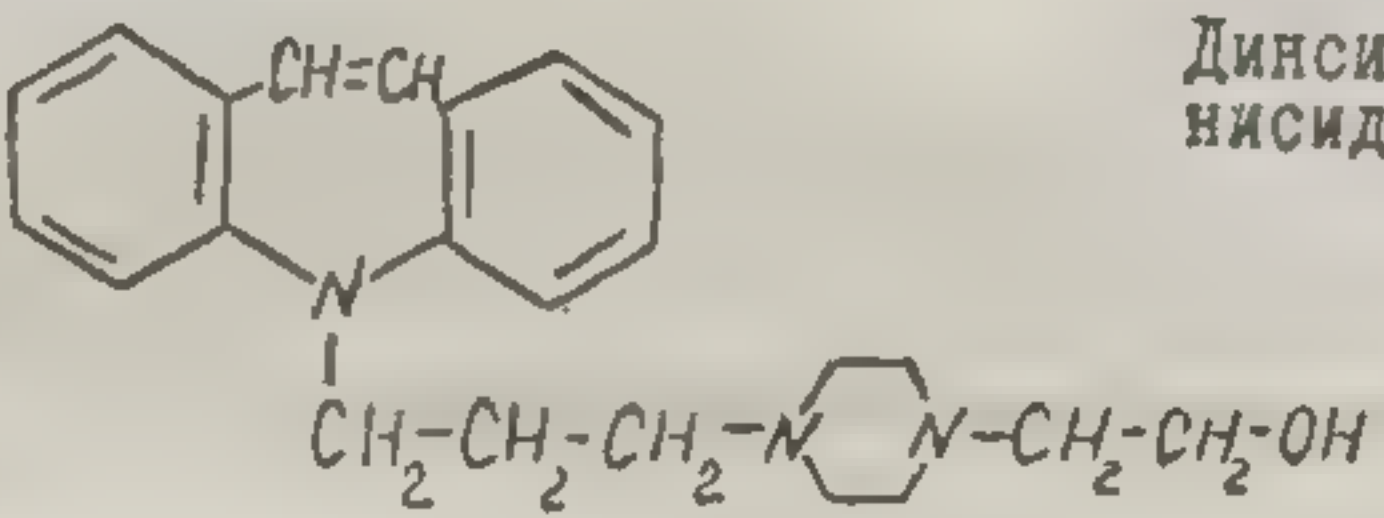
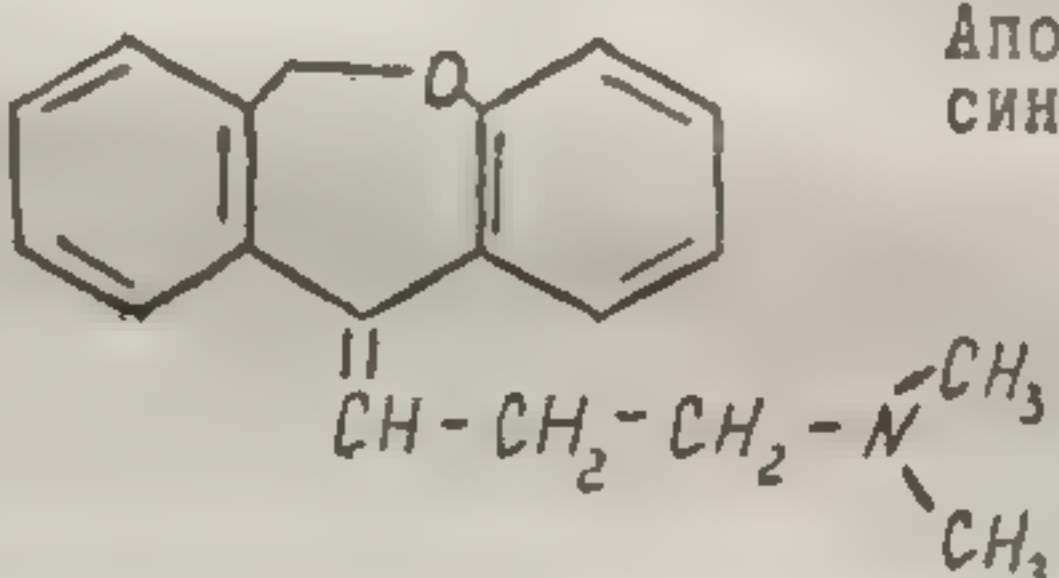


1	2	3
Централгил, 5-аллил-5-( $\beta$ -окси-пропил)-барбитуровая кислота		Вазалгин, ипронал
Фенобарбитал; 5-этил-5-фенил-барбитуровая кислота		Адонал, барбитуран, генотал, севенал, седофен
Метаквалон; 2-метил-3-о-толил-хиназолин-4-он		Бендор, дормидин, дормутил, нобадрон
Квиэтидин; 1,4-бис-( $\beta$ -фенил-изоопропил)-пиперазин		Дифеназин, F-200



1	2	3
<p>Гиндарин; е-2,3,9,10-тетраметокси-5,6,13,13а-тетрагидро-8Н-дibenзо [α,γ] хинолизидин</p>		<p>Тетрагидропаль- матин</p>
<p>Тиоридазин; 2-метилтио-10-[β-(1'-метил-2'-пиперидил)этил]-фенотиазин</p>		<p>Меллерил, сонапакс, TP-21</p>
<p>Проперциазин; 10-[γ-(4'-окси-пиперидино)-пропил]-2-цианофенотиазин</p>		<p>Байер-1409, неулептил, перци- азин, 8909R.P., SKF-20716</p>
<p>Периметазин; 10-[γ-(4'-окси-пиперидино)-β-метилпропил]-2-метоксифенотиазин</p>		<p>Лептрил, 9159RP, 1317AN</p>
<p>Мезоридазин; 10-[β-(1'-метил-2'-пиперидил)-этил]-2-(метилсульфинил)-фенотиазин</p>		<p>Лиданар, серентил, TPS-23</p>



I	2	3
Алимемазин; 10-( $\gamma$ -диметиламино- - $\beta$ -метилпропил)-фено- тиазин		Байер I2I9, терален, тримепра- зин, валлерган
Опипрамол; 5-[ $\gamma$ -( $N'$ - $\beta$ -окси- этил-пиперазино)- пропил]-5Н-добенз ( $\beta,\gamma$ )азепин		Динсидон, инсидон, нисидан, опрамо
Доксепин; цис-II-( $\gamma$ -дими- ламино)-пропилен- 6Н-добенз( $\beta,\epsilon$ )оксепин		Апонал, куратин, синекван

#### б) Комбинированные препараты.

Название комбинированного препарата	Название веществ, входящих в состав комбинированного препарата
Хлорфлуфеназин	Хлордиазепоксид + флуфеназин
Мепрозин (мепрони- зин)	Мепробамат + ацетопромазин
Депрол	Мепробамат + амазил
Прозин	Мепробамат + промазин
Лимбитрол (RO—4— 6270)	Хлордиазепоксид + вмитриптилин
Либракс	Хлордиазепоксид + клидиниум



Производные пропандиола, дифенилметана и ненасыщенные карбинолы с транквилизирующим действием, занимавшие еще 5—6 лет назад основное место в ряду транквилизаторов, в настоящее время не пополняются новыми препаратами и постепенно вытесняются более мощными транквилизаторами. Об этом, в частности, свидетельствует появление после 1968 года лишь единичных работ, посвященных таким, еще недавно распространенным в зарубежных странах и в СССР, препаратам, как мепротан, амизил и др. Место этих препаратов заняли производные триметоксибензойной кислоты, 1,4-бензодиазепина, дибензобиклооктадиена, а также комбинированные и некоторые другие препараты. В связи с этим, а также учитывая практическую необозримость литературы, посвященной транквилизаторам, и исходя из того, что в настоящей работе исследовались не все перечисленные препараты с транквилизирующим действием, а лишь наиболее типичные для указанных групп и имеющие значение для лечебной практики, при дальнейшем изложении основное внимание уделено производным пропандиола, триметоксибензойной кислоты, 1,4-бензодиазепина и наиболее показательным представителям препаратов с подобным транквилизаторам действием.

### Производные пропандиола

В клинической практике применяются лишь два препарата этой группы — мепробамат, синтезированный Ludwig и Risch еще в 1946 году и тибамат, созданный в США в последние годы.

Фармакологические свойства мепробамата впервые были изучены Berger в 1954 году. В Советском Союзе препарат синтезировал М. Я. Крафтом и Е. Г. Поповой, а его фармакологические свойства изучены М. Д. Машковским и С. С. Либерман. Исследование мепробамата показало, что он избирательно тормозит полисинаптические рефлексы спинного мозга, не оказывая влияния на моносинаптические, подавляет функциональную деятельность лимбической системы, воздействуя на таламокортикальные системы, снижает деятельность специфических и неспецифических ядер таламуса.

При введении мепробамата различным видам животных, в зависимости от дозы, наблюдается уменьшение спонтанной двигательной активности, нарушение коорди-



нации движений, снижение мышечного тонуса произвольных мышц и, при максимальных дозах, — полный паралич с утратой рефлекса переворачивания и угнетением рефлекса «ушной раковины» при сохранении спонтанного глубокого дыхания. Мепробамат обладает сравнительно невысокой токсичностью, LD при внутривенном введении препарата мышам составляет 220—250 мг/кг, крысам — 250—300 мг/кг. При даче препарата внутрь LD у мышей и крыс колеблется от 500 до 1500 мг/кг (М. Д. Машковский и С. С. Либерман, 1962 и др.).

Наиболее специфическим действием мепробамата на поведение животных, в том числе и на обезьян (что позволило предполагать психотропную активность препарата), является способность оказывать успокаивающее влияние при агрессивном поведении и облегчать их приручение. Мепробамат усиливает действие противосудорожных препаратов, потенцирует влияние нейролептических, снотворных и наркотических средств (Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, С. С. Либерман, М. Д. Машковский, Berger и др.). В отличие от нейролептических веществ, под влиянием мепробамата практически не изменяются ритм сердечных сокращений, артериальное давление, различные прессорные и депрессорные реакции. Это дает основание считать, что мепробамат не обладает сходным с нейролептическими средствами влиянием на вегетативную нервную систему и имеет важнейшее значение для разработки клинических показаний для его назначения.

Для понимания отличий в действии мепробамата и нейролептических препаратов, в частности производных фенотиазина, существенным является сопоставление их действия на условные рефлексy. Нейролептические препараты (хлорпромазин, другие алифатические и пиперазиновые производные фенотиазина, резерпин и др.), по свидетельству всех исследователей, в той или иной степени избирательно подавляют условные рефлексy у животных. В отличие от этого, мепробамат у животных различных видов не обнаружил избирательности действия на условно-рефлекторные связи. Это, по-видимому, может указывать на неоднородный характер действия нейролептических средств и мепробамата на высшую нервную деятельность и косвенно подтверждать различия в их клиническом эффекте (Б. И. Любимов, 1965; Ю. И. Вихляев и Т. А. Клыгуль, 1966, 1967 и др.).

В настоящее время  
связывается при  
тракта к кони  
сах). При хре  
капливается с  
в меньшей с  
почках. Выво  
(Ю. И. Вихляев,  
рация мепро  
введения наб  
ние мепробам  
до 75—90%  
о его свободн  
барьер. Эти  
шей выраже  
Приведен  
логической а  
вителя тран  
«эталон» д  
заторов. Ми  
лявшиеся в  
макодинами  
зультате эти  
клинической  
робамата по  
ческие рефл  
ламические  
матознцефал  
гательной ан  
щего» эффе  
препаратов  
снотворных  
влияние по  
нервную сис  
бирательного  
являются об  
хотропных п  
Клиничес  
тилетия, на  
пользования  
было посвя  
5—6 лет, ка  
ние мепроба



В настоящее время установлено, что мепробамат всасывается при приеме внутрь из желудочно-кишечного тракта к концу третьего часа (опыты проводились на крысах). При хроническом введении он преимущественно накапливается в миокарде и мышцах верхних конечностей, в меньшей степени, — в головном мозгу, печени, легких, почках. Выводится препарат главным образом почками (Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль). Максимальная концентрация мепробамата в плазме крови после однократного введения наблюдается через 2 часа. В это время содержание мепробамата в тканях головного мозга составляет около 75—90% введенного количества, что свидетельствует о его свободном прохождении через гематоэнцефалический барьер. Эти данные коррелируют во времени с наибольшей выраженностью клинического эффекта препарата.

Приведенные сведения об экспериментально-фармакологической активности мепробамата, как первого представителя транквилизаторов, долгое время являются как бы «эталоном» для характеристики последующих транквилизаторов. Многие близкие по действию препараты, появлявшиеся в дальнейшем, сравнивались с указанными фармакодинамическими характеристиками мепробамата. В результате эти препараты отвергались или предлагались для клинического исследования. Многие характерные для мепробамата показатели действия (влияние на полисиннаптические рефлексy, преимущественное действие на гипоталамические образования, свободное прохождение через гематоэнцефалический барьер, снижение спонтанной двигательной активности у животных и наличие «приручающего» эффекта, усиление активности противосудорожных препаратов и потенцирование действия нейролептических, спотворных и наркотических веществ, незначительное влияние по сравнению с нейролептиками на вегетативную нервную систему, невысокая токсичность, отсутствие избирательного воздействия на условные рефлексy и т. д.) являются общими для всего рассматриваемого класса психотропных препаратов.

Клиническому применению мепробамата в течение десятилетия, начиная с 1954 года и до начала массового использования хлордиазепоксида и других бензодиазепинов, было посвящено огромное число сообщений. В последние 5—6 лет, как за рубежом, так и в нашей стране, применение мепробамата и количество соответствующих публика-



ций резко уменьшились в связи с распространением других транквилизирующих средств. В первые годы применения мепробамата достаточно широко дискутировался вопрос о спектре его психотропной активности. Наряду с выраженным воздействием на тревогу, напряжение, повышенную раздражительность у больных неврозами и неврозоподобными расстройствами, обсуждались вопросы применения мепробамата для лечения различных больных, обнаруживающих продуктивные психопатологические расстройства (Г. Я. Авруцкий; А. Г. Амбрумова, Б. А. Целибеев; В. М. Банщиков с соавторами, М. Ш. Вольф; Т. А. Климушева; М. В. Коркина с соавторами, Böszörményi; Colomb, Miletto, Floris, Rambelli; Heller с соавторами; Kalinowsky, Hoch; Lemere; Muhlfeld с соавторами; Pennington; Pollard; Rickels; Tucker, Wilensky; Uhlenhuth и др.).

По мере накопления клинического опыта и сравнительного анализа действия мепробамата показания к его применению в психиатрической практике постепенно ограничивались невротическим страхом, астеническим симптомокомплексом, абстинентными расстройствами, а также симптоматикой, характерной для больных вялотекущей шизофренией. Наряду с этим транквилизирующее действие мепробамата широко используется до последнего времени в общесоматической практике. В специальном обзоре В. А. Райского (1971) приводятся данные об успешном применении мепробамата и остальных транквилизаторов в терапии, хирургии, акушерстве и других областях медицины.

Основными отличительными особенностями психотропного действия мепробамата исследователи считают наличие, наряду с «антиневротическим» транквилизирующим эффектом, умеренного седативного и сомнолентного действия, особенно проявляющегося при назначении высоких доз препарата (более 1500 мг в сутки). Наряду с этим отмечают часто сопровождающую терапевтический эффект мышечную слабость. Побочные явления при применении мепробамата, судя по описаниям различных авторов, в сравнении с другими транквилизаторами встречаются наиболее часто. Они проявляются в виде оглушенности, атаксии, аллергических реакций, гипосинкразии, явлений диспепсии.

В процессе терапии мепробаматом значительно чаще,



чем при применении остальных транквилизующих препаратов, отмечены случаи наркоманической зависимости с появлением абстинентных явлений после резкого обрыва терапии. Привыкание развивается, как правило, у больных с психопатическими чертами характера или у лиц, злоупотреблявших до начала приема мепробамата алкоголем или другими наркотическими средствами. Возможность развития наркоманической зависимости к мепробамату выдвинула вопрос об отнесении всей группы транквилизаторов к наркотическим препаратам и распространении на них соответствующего контроля. Однако этот вопрос не нашел в настоящее время согласованной точки зрения (Campanini, 1967; Vondracek с соавторами, 1968; Yoshioka, Hasegawa, 1970; материалы ВОЗ по наркотикам, 1971). Спорным он является, по-видимому, главным образом по двум причинам — явного несоответствия единичных случаев лекарственных наркоманий при приеме мепробамата и других транквилизаторов с числом лиц, принимающих эти препараты, и практического отсутствия привыкания к новым транквилизаторам, вошедшим в практику в последние годы.

Второй препарат из группы производных пропандиола, применяемый в психиатрической практике, — тибамат — по фармакологическому действию, хотя и весьма близок к мепробамату, но вместе с тем обладает и рядом специфических качеств. Наиболее показательна в этом отношении его способность противодействовать вызываемой лизергиновой кислотой активации электроэнцефалографических показателей. Небольшие дозы тибамата (5—10 мг/кг) нормализуют электроэнцефалограмму, измененную воздействием лизергиновой кислоты, и делают ее похожей на электроэнцефалограмму покоя. Подобного влияния даже больших доз мепробамата (60—80 мг/кг) не наблюдается. Тибамат, однако, противодействует не всем эффектам ЛСД-25. Так, например, он не уменьшает вызванную ЛСД-25 гипертермию. Тибамат отличается от мепробамата также способностью уменьшать прессорное влияние, вызываемое серотонином. Эта противосеротониновая активность тибамата специально подчеркивается исследователями в связи с тем, что таким же свойством обладает ЛСД-25. При фармакологическом изучении этого транквилизатора на животных наблюдался лишь незначительный и преходящий гипотензивный эффект. Обнару-



жена низкая токсичность и хорошая переносимость препарата животными даже при его длительном применении в больших дозах (Berger с соавторами, 1965).

Клинические исследования тибамата выявили транквилизирующие качества при лечении неврозов и неврозоподобных состояний, практически идентичные мепробамату. Хотя препарат оказывает действие при различных невротических состояниях, он особенно эффективен в тех случаях, когда имеются проявления тревоги или умеренной невротической депрессии, беспокойство, эмоциональное напряжение, разнообразные навязчивости, бессонница (Butten, Cole, 1965). Небольшая глубина терапевтического воздействия препарата отмечена при лечении психопатических личностей (Dunlop, 1964). При терапии тибаматом психотических больных не удавалось достигать значительного эффекта.

Сравнительное изучение терапевтического действия тибамата, фенобарбитала и диазепама при лечении группы больных тревожными невротическими состояниями с преобладанием соматических (головные боли, слабость, боли в области сердца, сердцебиения) или психических расстройств (напряженность, беспокойство, раздражительность, депрессия) обнаружило, что если последние два препарата способствовали ослаблению как соматических, так и психических расстройств, то тибамат оказал воздействие преимущественно на больных с доминирующим соматическим профилем симптомов. В случае преобладания психических расстройств наиболее выраженное улучшение наблюдалось при лечении диазепамом, в меньшей степени — при лечении фенобарбиталом и тибаматом. У больных с соматическими расстройствами более заметное улучшение наступало при терапии тибаматом, затем фенобарбиталом и, наконец, диазепамом (Hesbacher с соавторами, 1968). Рядом авторов указывается на то, что тибамат, в отличие от мепробамата, сходен с диазепамом по способности поднимать настроение и активность, но без атаксии и мышечного расслабления, присущих диазепаму (Dunlop, 1964).

Тибамат хорошо переносится больными и редко вызывает побочные эффекты, выражающиеся в появлении легкой сонливости, незначительной мышечной слабости, еще реже отмечаются головокружение, тошнота. Исследователи специально указывают на отсутствие развития привы-



кания к препарату даже при длительном его применении (Chesrow с соавторами, 1965).

### Производные амида триметоксibenзойной кислоты

К этой группе транквилизаторов относится лишь один препарат, прочно вошедший в клиническую практику, — триоксазин.

Как показали фармакологические исследования (Vogsu с сотрудниками, 1960; Komlos с сотрудниками, 1961 и др.) при действии триоксазина снижается спонтанная активность и агрессивность животных, усиливается снотворный, анальгетический и наркотический эффект барбитуратов, предупреждается стимулирующее влияние психотомиметических веществ (мескалин), практически не изменяется действие судорожных веществ и амфетамина. Важнейшим своеобразием фармакологической активности триоксазина, выделяющим его из числа других транквилизаторов, является отсутствие заметного влияния на моно- и полисинаптические рефлексy. Поэтому в процессе лечения препаратом не наблюдается миорелаксации, свойственной мепротану, производным бензодиазепина и другим транквилизаторам.

Триоксазин примерно в 2,5 раза менее токсичен при пероральном применении, чем мепротан. В хронических экспериментах на животных длительное введение больших доз препарата не вызывало никаких патологических изменений. При исследовании крови, мочи, внутренних органов животных не обнаружено сдвигов, связанных с введением триоксазина.

Триоксазин при приеме внутрь быстро всасывается, преимущественно в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Уже через 5 минут после приема препарата отмечается его значительная концентрация в крови. Накапливается триоксазин преимущественно в печени и почках. Предполагается, что часть препарата выделяется из печени вместе с желчью в тонкую кишку. Большая часть триоксазина выделяется с мочой. При этом в моче обнаруживается триоксазин как в неизменной форме, так и в форме предполагаемого метаболита (триметоксibenзойная кислота).

Электроэнцефалографические исследования (Magyar, 1960; Böszörményi, 1961 и др.) позволили прийти к за-



ключению о способности препарата повышать альфа-и тета-ритмы, снижая частоту бета-ритмов, что свидетельствует о снижении тонуса активирующей системы ствола мозга. Это дает возможность предполагать, что торможение активирующей системы мозга играет определенную роль в механизме действия триоксазина.

По мнению всех исследователей, важнейшей отличительной чертой транквилизирующего влияния триоксазина является полное отсутствие миорелаксирующего эффекта. Вызывая успокоение, триоксазин не создает заторможенности и своеобразной психической индифферентности. Это позволяет говорить о триоксазине как о транквилизаторе — активаторе, или о «дневном» транквилизаторе (Grimberg, 1967).

В работах различных клиницистов содержатся указания на широкий спектр терапевтических возможностей триоксазина при реактивных состояниях без психотической симптоматики. При этом подчеркивается, что наилучшие результаты дает лечение больных психастенией, состояние которых определяется тревогой, мнительностью, перешительностью, неуверенностью в себе, ощущением собственной психической неполноценности. В этих случаях триоксазин уменьшает психастенические проявления и, в отличие от других транквилизаторов, вызывает появление бодрости, ощущение прилива сил и физической крепости (Kardosh, Varga, 1964; Legotzky, 1964; Zigmund, 1964; Ю. А. Александровский, 1967 и др.).

Значительное место принадлежит триоксазину в комплексном лечении больных различными соматическими расстройствами. В этом отношении он имеет преимущества перед производными бензодиазепина и другими транквилизаторами в связи с отсутствием миорелаксирующего влияния. В качестве вспомогательного средства Böszörményi рекомендует назначать триоксазин больным дискинезиями желчных путей и колитами. При органических расстройствах желудочно-кишечного тракта (например, при язвенном колите), по мнению этого автора, триоксазин не дает улучшения. Имеются указания на хорошие результаты применения триоксазина при функциональных сердечно-сосудистых нарушениях, туберкулезе, офтальмологических заболеваниях, в травматологической и педиатрической практике (Weltner, Pölcz, 1961; Seri с соавторами, 1962; Walkowski, 1963).



Таким образом, за широтой описываемого спектра терапевтических возможностей триоксазина и выделяемыми авторами показаниями для его назначения не трудно увидеть (как, впрочем, и в отношении многих других транквилизаторов) отсутствие выявленного сравнительного аспекта его клинической активности и недифференцированность разработанных показаний для применения.

Побочные действия и осложнения в результате применения триоксазина незначительны, в единичных случаях авторы отмечают ухудшение почного сна и появление неприятных сновидений, кожные аллергические реакции и ряд других. В связи с отсутствием влияния на моторные реакции не имеется ограничений в назначении триоксазина водителям транспорта. В литературе не приводится описания случаев пристрастия к триоксазину.

### Ненасыщенные карбинолы

К этой группе относятся практически не применяющиеся в настоящее время препараты: метилпентипол (обливон), метилпентиолкарбамат (обливон К), этхлорвинол (плацидил) и некоторые другие. Наиболее выраженным и характерным действием для всей группы карбинолов обладает препарат обливон, на протяжении нескольких лет (конец 50 годов), широко применявшийся в зарубежных странах (Margolin, Perlman, 1951; Barnes с сотрудниками, 1958; Темков, Киров, 1971 и др.). По фармакологическим эффектам и клиническому действию, как обливон, так и другие ненасыщенные карбинолы, во многом повторяют мепробамат. Некоторыми исследователями указывалось на более выраженное миорелаксирующее и противосудорожное действие обливона по сравнению с мепробаматом. Наряду с этим, преимуществ в отношении собственно транквилизирующего психотропного действия у обливона не выявлено. Этим можно объяснить исчезновение его из клинической практики и лишь историческое значение в настоящее время для клинической психофармакологии.

### Производные дифенилметана

Наиболее характерными представителями транквили-



заторов этой группы являются амизил и гидроксизин, применяемые в терапевтической практике с 1955 года (Jacobson, Sonne, 1955).

Амизил впервые был синтезирован еще в 1936 году в лаборатории фирмы «Ciba» под названием бенактизин в качестве спазмолитического препарата с выраженным холинолитическим действием. Как и остальные психотропные препараты, амизил долго не применялся как психотропное средство (до 1955 года, когда вслед за мепробаматом, начались поиски транквилизирующего эффекта препаратов разных химических групп).

Амизил, гидроксизин и другие производные дифенилметана обладают выраженным адрено-холинолитическим эффектом, миорелаксирующим действием, антиэметическим, противосудорожным, антигистаминным, спазмолитическим и анальгезирующим влиянием. (Наряду со многими зарубежными исследователями, действие амизила в эксперименте подробно изучали в нашей стране Н. Н. Трауготт, Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов, В. Я. Деглин, Д. А. Кауфман, А. Е. Личко, 1968). Одновременно с указанными видами действия производные дифенилметана обнаруживают транквилизирующий эффект, напоминающий влияние мепробамата. Успокоение под действием амизила и гидроксизина сопровождается, как правило, миорелаксацией, значительным седативным эффектом, вялостью и сонливостью.

Амизил и гидроксизин, как и все транквилизаторы, нашли применение главным образом при невротических и неврозоподобных расстройствах. Как показали наблюдения Темкова с соавторами (1971), наиболее эффективны эти препараты при гиперстенических расстройствах, что, вероятно, непосредственно связано с упомянутыми особенностями их действия. Показания для назначения амизила и гидроксизина распространяются на широкий круг больных с «пограничными» состояниями. В работах Amann; Assael и Sulman; Feinblatt и Fergusson; Lapolla; Shalowitz; Winkelmann, а также отечественных авторов — А. Г. Амбрумовой; Б. С. Бамдаса; Р. Г. Голодец и др. подчеркивается наилучшая эффективность препаратов этой группы при наличии в состоянии «пограничных» больных тревоги, страха и «внутреннего напряжения». При этом условия в процессе терапии амизилом или гидроксизинном подвергаются регрессу навязчивости, астенические, асте-



но-ипохондрические, фобические и некоторые другие синдромы невротической структуры.

Специфика «нозологической тропности» производных дифенилметана (так же как мепробамата и других транквилизаторов) остается до настоящего времени спорной. Мнения отдельных авторов в этом отношении по мере накопления клинических фактов менялись. Так, например, Б. С. Бамдас (1960), вначале подчеркивая наибольшую эффективность амизила при лечении больных вялотекущей шизофренией, в последующем отмечает эффект терапии этих больных только при условии комбинации амизила с нейролептическими препаратами. Точка зрения Lapolla (1961) о высокой эффективности гидроксизина при лечении больных параноидной и кататонической формами шизофрении не нашла признания у других исследователей. Темков и Киров (1971) в этом отношении пишут достаточно определенно: «при психозах этот препарат неэффективен». Они указывают на возможность успешного применения препарата, помимо неврозов и неврозоподобных состояний, у соматически больных и в случаях декомпенсации психопатий с возникновением расстройств настроения. В рамках «пограничных» состояний сравнительные особенности действия гидроксизина и амизила практически не описаны.

В отличие от лечения другими транквилизаторами, терапия производными дифенилметана наиболее часто сопровождается побочными явлениями, связанными с особенностями их фармакологического действия (холинолитическое, атропиноподобное и т. д.), в виде расстройства аккомодации, появления сухости слизистых, тахикардии, атаксии и др. При назначении амизила описаны психотические расстройства с преобладанием делириозной симптоматики, которые возникают при применении больших доз препарата.

Близость клинического эффекта производных дифенилметана к распространенному в практике мепробамату, у которого менее выражено побочное действие, наряду с появлением новых транквилизирующих препаратов, явились основанием для значительного сокращения в настоящее время их применения в лечебной практике.



## Производные бензодиазепина

Первый представитель транквилизаторов производных бензодиазепина — хлордiazепоксид — был синтезирован в 1959 году в лаборатории Hoffman La Roche в США. В марте 1960 года этот препарат был запущен в коммерческое производство и с быстротой, необычной для других психотропных средств, завоевал популярность не только в психиатрии, но и в других областях медицины. Вскоре этот препарат был ресинтезирован во многих странах, в частности во Франции, ГДР, Польше, Румынии, Югославии, Японии. В последующие годы Sternbach с сотрудниками в той же лаборатории были синтезированы, а вскоре ресинтезированы в ряде стран, другие транквилизаторы из группы бензодиазепина: diaзепам (1962), нитразепам (1963), оксазепам (1964), медазепам (1967). В последнее время появились сообщения о новых производных бензодиазепина — препаратах лоразепаме, клоназепаме, Ro-5-4200 и др.

Фармакологические свойства транквилизаторов этой группы подробно изучены в многочисленных исследованиях отечественных и иностранных авторов. Действие производных бензодиазепина у животных обычно проявляется в сочетании центрального миорелаксирующего и транквилизирующего эффекта (Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, Randall с соавторами и др.). Миорелаксирующие свойства производных бензодиазепина связывают с их угнетающим действием на некоторые полисинaptические структуры спинного мозга. Эти препараты обнаружили в эксперименте выраженный противосудорожный эффект, особенно в отношении судорожных состояний, вызванных коразолом (Swinyard, Castellion 1966). Противосудорожная активность производных бензодиазепина значительно менее выражена при электрошоковом припадке (Banziger, 1965; Buchel с соавторами, 1966). В условиях повторного и многократного введения противосудорожная активность производных бензодиазепина снижается. Все производные бензодиазепина обладают способностью устранять вызванные судорожные разряды последовательности в некоторых отделах мозга — миндалевидном комплексе, таламусе и глубоких отделах височной доли, что позволяет предположительно судить о месте приложения действия этих веществ.

В отечественной фармакологии Ю. И. Вихляевым и производные бензодиазепина по отношению к рефлексам, а также к последовательности. Не влияя на угнетение рефлексов, производные бензодиазепина оказывают кратковременное действие на угнетение при действии в свою очередь тормозящее развитие. Данное литературное описание бензодиазепина трудно обобщить. Последнее связано



Одним из наиболее отличительных свойств транквилизаторов рассматриваемой группы является способность оказывать успокаивающее влияние на агрессивность животных, облегчая их приручение. В этом отношении они превосходят остальные транквилизаторы (Mergier с соавторами, 1966; Т. А. Клыгуль, 1968).

Производные бензодиазепина весьма значительно потенцируют спотворное действие барбитуратов, не обладая, однако, собственным спотворным эффектом. В этом отношении особое место принадлежит нитразепаму, обнаруживающему специфическое сомнолентное действие (Lapoir, Killiam, 1966).

Все производные бензодиазепина имеют невысокую токсичность. LD<sub>50</sub> при введении внутрь мышам составляют для хлордiazепоксиды — 620 мг/кг, для diaзепамы — 650 мг/кг, для нитразепамы — 1800 мг/кг.

Во время длительного введения производных бензодиазепина различным видам животных не было отмечено токсического действия. При гистологическом анализе также не обнаружено в органах и тканях животных патологических изменений (Randall с соавторами, 1963; Cahn, 1966 и др.).

В отечественной литературе наиболее полное исследование фармакологии бензодиазепинов проведено Ю. И. Вихляевым и Т. А. Клыгуль. Ими установлено, что производные бензодиазепина затрудняют выработку условного рефлекса, устраняют проявления внешнего торможения по отношению к оборонительному и пищевому условным рефлексам, а также значительно ослабляют процессы последствия от однократного электроболевого раздражения. Не влияя на уже сложившиеся навыки, производные бензодиазепина, по мнению Ю. И. Вихляева и Т. А. Клыгуль, оказывают угнетающее действие лишь на начальные этапы формирования временной связи или на так называемую кратковременную, эмоциональную память, возникающую при действии отрицательных раздражителей. В свою очередь тормозящее влияние на этот вид памяти препятствует развитию таких состояний, как страх, эмоциональное напряжение, тревога, беспокойство и т. п.

Данные литературы о клиническом применении дериватов бензодиазепина нередко противоречивы и практически трудно обозримы из-за огромного числа публикаций. Последнее связано, по-видимому, не только с неодинако-



выми дозами, различными методиками терапии, но также и с недостаточно дифференцированной клинической оценкой действия препаратов.

Хлордиазепоксид, диазепам, нитразепам, оксазепам, медазепам и лоразепам, по мнению практически всех исследователей, оказывают выраженное влияние на невротическое состояние тревоги и страха у больных с «пограничными» состояниями, повышенную раздражительность, состояния эмоционального напряжения, ипохондрические расстройства, разнообразные истерические проявления и другие характерные для «пограничных» состояний психопатологические проявления. Отмечен эффект всех транквилизаторов группы бензодиазепина при лечении больных неврозом навязчивых состояний и психастенией с навязчивостями (В. Н. Прокудин, 1969; Franke, 1968 и др.). В ряде работ специально подчеркивается значительное корригирующее действие производных бензодиазепина на проявления антисоциального поведения и агрессивность у лиц с психопатическим поведением (И. Адомавичене, Л. Вайчене, 1967; Г. А. Обухов, 1967; Fergusson с соавторами, 1967 и др.).

По данным большинства авторов хлордиазепоксид является высокоэффективным препаратом при лечении больных с «пограничными» состояниями, протекающими с тревогой, страхом, эмоциональным напряжением и обсессивно-фобической симптоматикой, особенно при преобладании в статусе гиперстенической невротической симптоматики. При лечении больных неврозами, реактивными состояниями или психопатией с преобладанием астенической симптоматики, эффективность препарата не столь показательна. Остается неясным вопрос о лечебном эффекте хлордиазепоксида при истерии, так как, наряду с указаниями о положительном воздействии препарата, в литературе отмечено полное отсутствие в процессе терапии улучшения истерического состояния (Г. А. Обухов, 1967).

Во многих работах подчеркивается высокая эффективность второго представителя транквилизаторов из группы бензодиазепина — диазепама — при лечении больных неврозами и психопатиями. Он эффективно действует не только на гиперстеническую симптоматику, как это свойственно хлордиазепоксиду, но и на астенические и циклотимические расстройства (Г. И. Завидовская, 1968: Ode



Craen, 1964; Bongaert, 1964; Lâmbert, 1967 и др.). При этом большое значение имеет величина дозы. При назначении диазепама в малых дозах, наряду с выраженным транквилизирующим (анксиолитическим) компонентом, обнаруживается активирующее действие (Ю. А. Александровский, В. Н. Прокудин, 1968).

Своеобразие фармакологических свойств нитразепама нашло отражение в особенностях его клинического действия и обусловило несколько иной профиль применения в сравнении с хлордиазепоксидом и диазепамом. В большинстве публикаций прежде всего подчеркивается свойственный нитразепаму эффект нормализации ночного сна (Duguaу с соавторами, 1967; Kammerer с соавторами, 1965 и др.). Считается, что механизм действия этого препарата определяется снижением активности пробуждающей системы, а не обычным гипнотическим действием (Randall, 1965). В этом заключается основная особенность снотворного действия нитразепама, который вызывает сон близкий к физиологическому в такой степени, как ни одно другое современное снотворное средство (Harrer, 1965; Andersen, 1969). Недостаточно высока оценка нитразепама как транквилизатора при лечении больных неврозами и психопатиями. В ряде работ признается, что по своим транквилизирующим свойствам этот препарат значительно уступает остальным производным бензодиазепина (Wardaszko-Lyskowska, 1969 и др.).

Важное место занимает нитразепам в лечении больных эпилепсией. Как показали фармакологические исследования, препарат обладает выраженной противосудорожной активностью. Это находит подтверждение в клинической практике. Schettini с соавторами (1967) указывают, что нитразепам имеет превосходство перед другими производными бензодиазепина, как в непосредственном противосудорожном действии у больных эпилепсией (это действие распространяется на большие и малые припадки), так и во влиянии на специфические расстройства настроения. Под действием нитразепама быстро нормализуется электроэнцефалограмма, особенно у больных височной эпилепсией. Появляющиеся в первые дни терапии вялость и сонливость обычно быстро проходят и не мешают проведению курсовой терапии больных эпилепсией. Эти данные находят подтверждение у ряда исследователей (Volzke с соавторами, 1967; Lison, Fassoni, 1968 и др.).



Данные литературы об оксазепаме столь же разнообразны, как и о хлордиазепоксиде и диазепаме, однако по характеру клинического действия этот препарат, по мнению исследователей, занимает как бы промежуточное положение между ними. В частности, описан не столь выраженный, как у диазепама, активирующий компонент транквилизирующего действия оксазепама, благодаря чему, в отличие от хлордиазепоксида, возможно получение терапевтического эффекта при лечении астенических расстройств у больных неврозами и психопатиями (Beber, 1965; Gassicke, 1965; Zador, 1969; В. Н. Прокудин, 1972 и др.).

Медазепам, согласно немногочисленным работам, использовался при лечении больных неврозами с выраженной тревогой и эмоциональным напряжением (Spigelberg с соавторами, 1968), с навязчивостями и фобиями (Franke, 1968) и при терапии невротических ипохондрических состояний (Mironi, Violante, 1968). В этих случаях отмечен высокий терапевтический эффект. По данным ряда авторов, отличие медазепама от других транквилизаторов — дериватов бензодиазепина — состоит в отсутствии седативного сопровождения транквилизирующего эффекта (Reimer, 1968; Spigelberg с соавторами, 1968), в связи с чем его, так же как и триоксазин, называют «дневным транквилизатором» (Linke, 1971).

Первые клинические исследования лоразепама (Abry, Pianté с соавторами, 1971; Appell, Berger, Hagger, 1971; Meusert, 1971; Schrappe, 1971 и др.) указывают на преобладание у него «тимогипнотического» сопровождения транквилизирующего эффекта. Наряду с этим подчеркивается превосходящий другие транквилизаторы терапевтический эффект при широком круге навязчивых расстройств.

Вопросу о роли транквилизаторов из группы производных бензодиазепина при лечении больных депрессией посвящено большое количество работ, что, вероятно, не вполне соответствует тому месту, которое в настоящее время эти препараты занимают среди других средств, используемых при лечении депрессивных расстройств. В зарубежной литературе имеются лишь отдельные указания на наличие у производных бензодиазепина истинных антидепрессивных свойств (Rowes, 1965; Scassera, 1965). Некоторые авторы, не высказываясь так определенно, отме-



чают, что при лечении депрессивных больных производными бензодиазепамина обнаруживается известный антидепрессивный эффект (Knapp, 1965; Charman, 1966; Durst, 1966; Gabriel, 1966; Г. И. Завидовская, 1968). К сожалению, в большинстве перечисленных работ не дается четкого нозологически дифференцированного описания тех депрессивных состояний, при которых эти транквилизаторы оказались эффективными. Однако при использовании производных бензодиазепамина для лечения больных невротической депрессией авторы высказывают единогласное мнение о том, что эти средства являются наиболее подходящими и высокоэффективными (А. Пурас, 1967; Ю. С. Савенко, 1967; В. Н. Прокудин, 1968 и др.).

В ряде работ подчеркивается, что в тех случаях, когда предварительное лечение эндогенных депрессивных состояний ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами или электросудорожной терапией не оказывало действия, удавалось достигнуть значительного улучшения состояния путем присоединения дериватов бензодиазепамина (Bonuzzi с соавторами, 1966; Kielholz, Röldinger, 1966). Комбинация хлордiazепоксиды (10 мг) и амитриптилина (25 мг) настолько хорошо зарекомендовала себя, что за рубежом в настоящее время выпускается препарат, содержащий комплекс стандартных доз этих веществ. Сообщается о том, что комбинированный препарат превосходит по своим антидепрессивным свойствам амитриптилин, особенно тогда, когда необходимо устранение тревожно-ажитированных состояний и повышенной раздражительности (Haider, 1967). В ряде случаев было отмечено появление суицидальных тенденций в начале лечения больных депрессивными состояниями комбинацией мелипрамина с хлордiazепоксидом (Gundlach, 1966), а также при назначении депрессивным больным диазепама (Dowall, 1966).

Обобщение данных различных авторов о роли производных бензодиазепамина в лечении больных депрессиями затруднено в связи с их известной противоречивостью. Однако, по-видимому, преобладает точка зрения о терапевтической «тропности» транквилизаторов этой группы к не-психотическим формам реактивной депрессии и легким эндогенным депрессиям, сопровождающимся тревогой, беспокойством, раздражительностью. При других видах депрессии рассматриваемые транквилизаторы оказывают



лишь вспомогательное действие в комбинации с антидепрессантами. С помощью таких комбинаций в ряде случаев, особенно при наличии в психическом статусе компонентов тревоги, беспокойства и бессонницы, можно достичь дальнейшего улучшения по сравнению с тем, которое было получено во время терапии одними антидепрессантами.

Обширная литература посвящена оценке терапевтического действия хлордиазепоксида, диазепама, оксазепама и нитразепама при лечении больных с органическими поражениями центральной нервной системы различного происхождения, в структуре которых невротоподобная симптоматика занимает ведущее место. Отмечено купирующее влияние этих препаратов не только на такие симптомы, как раздражительность (Knapp, 1965; В. А. Портнов, 1967 и др.), тревога и страх (Gabriel, 1966), инволюционные (Э. Л. Максимова, 1967) и обсессивно-фобические проявления (Л. Приклад, 1967), но и на явления вегетативной дистонии и дисцифальные кризы (А. Я. Раппепорт и Л. П. Баканева, 1967; Б. М. Сегал и В. М. Кушнарев, 1967). При стойких расстройствах сна для этих больных наиболее эффективным оказался нитразепам (Egert, Jan, 1965).

Производные бензодиазепаина находят широкое применение при лечении больных алкоголизмом. О хорошем терапевтическом воздействии хлордиазепоксида, диазепама, нитразепама и оксазепама на различные психопатологические расстройства у больных хроническим алкоголизмом и алкогольными психозами сообщается многочисленными авторами (Я. Г. Гальперин с соавторами, 1966; Г. М. Эвтин, 1967; Gabriel, 1966; Strassman, 1968 и др.). При этом подчеркивается, что внутривенное или внутримышечное введение больших доз транквилизаторов способствует не только регрессу невротоподобной симптоматики, но и психотических расстройств при алкогольном делирии и галлюцинозе.

Спорным остается вопрос о способности бензодиазепинов снижать стремление к употреблению алкоголя, так как наряду с указаниями, утверждающими такую возможность (Б. М. Сегал, В. М. Кушнарев, М. А. Титаева, 1964; Kissen, 1965), есть и противоположная точка зрения, сторонники которой тем не менее не отрицают высокой эффективности транквилизаторов при психопатологических расстройствах, наблюдаемых у больных алкоголизмом.



В ряде работ подчеркивается важность сочетания при лечении больных алкоголизмом транквилизаторов с общеукрепляющей и дезинтоксикационной терапией. (И. В. Стрельчук, 1966; В. М. Кушнарев, 1967 и др.).

Имеется большое число сообщений о применении хлордиазепоксида, диазепама, нитразепама и оксазепама при лечении больных эпилепсией. В большинстве случаев речь идет о присоединении транквилизаторов к обычной схеме лечения противосудорожными средствами. Это приводит к дальнейшему снижению частоты разнообразных эпилептических пароксизмов и к улучшению психического состояния — уменьшению глубины дисфорий, нормализации поведения и т. д. (Н. Н. Андреева, 1967; Galambos, 1965; Rallo-Pigue, 1965; Majkowski с соавторами, 1968 и др.). В ряде случаев полная замена транквилизаторами обычных противосудорожных средств также способствует дальнейшему уменьшению частоты возникновения эпилептических пароксизмов и нормализации поведения больных (Galambos, 1965). Подчеркивается, что бензодиазепины наиболее эффективны при наличии малых припадков, а также при лечении больных так называемой височной и дисцефальной эпилепсией (М. Ш. Вольф, В. А. Торба, 1968; С. П. Воробьев с соавторами, 1970; С. А. Громов, 1969, 1970 и др.). Внутривенное или внутримышечное введение больших доз производных бензодиазепаина способно в ряде случаев сразу же («на игле») купировать эпилептический статус (Н. К. Боголепов с соавторами, 1971; Bell, 1969; Okihiro, 1968; Scherzer, 1967; Schulz, 1970 и др.). При этом следует учитывать возможность повторного возникновения статуса через несколько часов после его купирования (Velloso, Paroski, 1967), что вновь требует назначения транквилизаторов.

В сообщениях о лечении транквилизаторами производными бензодиазепаина больных шизофренией имеются существенные разногласия, что, вероятно, связано с неодинаковыми критериями диагностики этого заболевания.

Следует также отметить, что в работах зарубежных исследователей, к сожалению, в большинстве случаев не дается развернутых диагностических формулировок с указанием формы заболевания и типа его течения. Авторы обычно ограничиваются указанием на то, что речь идет о больных шизофренией или малозначащими определениями: «скры-



тая», «начальная», «хроническая» шизофрения, «шизоаффективная реакция» и т. д.

Основными показаниями, при которых, по данным литературы, хлордиазепоксид, диазепам, нитразепам или оксазепам способны принести улучшение больным шизофренией, являются всевозможные невротоподобные и психопатоподобные расстройства, в частности, состояния страха или безотчетной тревоги (Velloso, Paprocki, 1967); эмоционального напряжения и беспокойства (Pöldinger, 1963; Aleksandrowicz, 1967); обсессивно-фобические (М. Б. Данилова, 1966); ипохондрические (Г. А. Обухов, 1967; И. Г. Тыклина, 1967; М. В. Струковская, 1968) и психопатоподобные (В. Н. Прокудин, 1967 и др.) нарушения. Рядом авторов отмечен терапевтический эффект производных бензодиазепина на заключительном этапе лечения больных параноидной шизофренией при паличии «психотического напряжения» или астении (И. А. Адомавичене, Л. Вайчене, 1967), рекуррентной шизофренией в периоды становления ремиссии (Г. К. Заиров, И. И. Хесин, 1969) и при аффективных нарушениях в виде стертых депрессий с явлениями апатии и адинамии (Г. И. Завидовская, 1968).

Отдельные авторы считают, что производные бензодиазепина оказывают воздействие также на галлюцинаторно-бредовые расстройства, агрессивность, негативизм, импульсивность, заторможенность и нарушения поведения у больных шизофренией. При этом отмечается, что бензодиазепины могут оказывать терапевтическое влияние не только на ипохондрические расстройства, входящие компонентом в структуру невротоподобных состояний при шизофрении, но и на массивную психотическую симптоматику при ипохондрической шизофрении, сопровождающуюся порой многочисленными и мучительными сенестопатиями (И. Г. Тыклина, 1967; И. В. Струковская, 1968). Наряду с этими данными, указывающими на возможность эффективного использования бензодиазепинов при лечении больных шизофренией, имеются и противоположные мнения.

Одни авторы находят действие этих препаратов при лечении больных шизофренией незначительным и потому назначают их только вместе с нейролептическими средствами (Monroe, Dale, 1967). Другие исследователи указывают на полную неэффективность производных бензодиазепина при



лечении больных шизофренией (Hollister с соавторами, 1963; Bonuzzi с соавторами, 1966).

Наличие у всех вышеописанных препаратов определенных миорелаксирующих свойств обусловило их широкое использование в неврологической практике при лечении спастических расстройств. Хлордiazепоксид, diaзепам, пнтразепам и оксазепам с успехом применяются при атетической параплегии, при спастических явлениях, связанных с перенесенным церебральным параличом, при лечении ортопедических больных с мышечными спазмами, при лечении гиперкинетического синдрома у детей. Horvat (1972), используя потенцирующее действие diaзепам на наркотические препараты (сомбревил), недавно сообщил о его возможностях, примерно в 2 раза увеличивать продолжительность кратковременного наркоза.

Производные бензодiazепина нашли широкое применение в соматической медицине для лечения затруднений засыпания, колебаний настроения, тревоги, страха, раздражительности и других невротоподобных расстройств, часто сопровождающих различные соматические заболевания — инфаркт миокарда, ангионевротическую стенокардию, бронхиальную астму, гипертиреоз, ревматизм, туберкулез (В. А. Райский с соавторами, 1967; Д. Д. Федотов, 1969; Т. А. Невзорова, 1971; Baug, 1965; Mathey, 1965; Rogers, 1966; Chiti, 1970 и др.).

Дериваты бензодiazепина при применении их в средних дозах в большинстве случаев не дают никаких побочных эффектов. При высоких дозах, а у пациентов с повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам и при средних дозах они могут вызывать незначительные, обычно легко переносимые и редко требующие отмены лечения побочные эффекты. Чаще всего они выражаются в сонливости, мышечной слабости, атаксии, головокружении. Изредка наблюдаются аллергические явления — крапивница, отеки, зуд (М. Ш. Вольф, 1967 и др.).

До последнего времени считалось, что транквилизаторы из группы бензодiazепина не вызывают патологического пристрастия и полностью безопасны в отношении возможности появления наркоманической зависимости. Однако в течение 1968—1972 годов появился ряд сообщений о возникновении пристрастия к diaзепаму и злоупотреблении другими бензодiazепинами. В этих работах, хотя и приводится описание лишь единичных случаев бензодiazепино-



вой наркомании (при приеме хлордиазепоксида и диазепама), однако, так же как и в отношении мепробамата, обращается внимание на крайне незначительное число случаев привыкания к препаратам этой группы по сравнению с числом больных, систематически их принимающих. Важную особенность отмечают Peters и Boeters (1970) у 8 наблюдавшихся ими «диазепамовых наркоманов». Все они еще до назначения транквилизатора страдали тяжелыми невротическими расстройствами и пристрастием к алкоголю. Привыкание к диазепаму наступало после многомесячной терапии дозами, превышающими 60—80 мг в сутки. При этом наблюдалась тенденция к повышению дозы транквилизатора (до 140 мг), психическая и физическая зависимость от него. После отнятия диазепама у этих лиц развились явления выраженной абстиненции.

Возможность, хотя и редкого появления наркоманической зависимости к производным бензодиазепа, требует дальнейшего специального изучения этого вопроса и осторожности при длительном применении препаратов. Исходя из имеющихся литературных данных, особое внимание, по-видимому, должно уделяться изучению особенностей характера лиц, имеющих «потенциальную возможность» к наркоманическому привыканию к транквилизаторам.

Широкий спектр клинической активности препаратов из группы бензодиазепа, высокая терапевтическая эффективность, наряду с незначительностью побочных действий и осложнений, обеспечили хлордиазепоксиду, диазепаму и, в меньшей степени, оксазепаму, нитразепаму, медазепаму и лоразепаму ведущее положение в группе транквилизаторов. Несмотря на большое количество опубликованных работ, касающихся клинического применения бензодиазепинов, как следует из приведенных данных, до настоящего времени отсутствуют четко разработанные сравнительные показатели их селективного психотропного действия.

### Производные дибензобипицклооктадиена

В клинической практике применяется пока лишь один препарат этой группы — бензоктамин (тацитин), созданный фирмой «Ciba-Geigy» в конце шестидесятых годов (синтезирован Wilhelm и Schmidt, 1969) и прошедший клиническую апробацию в 1969—1971 годах. Учитывая вы-



сокую эффективность тацитина и синтезирование других представителей группы дибензобипирролооктадиена, зарубежные исследователи (Bein, 1970 и др.) относят этот класс химических соединений к числу перспективных для создания новых транквилизаторов.

Результаты клинического изучения тацитина, основывающиеся на его применении 160 исследователями в 25 странах более чем у 3000 больных (Grüter, 1972), были обсуждены в 1970 и 1972 годах на специальных симпозиумах в Санкт-Морице (Швейцария) и в Москве. В представленных докладах подчеркивалась общая направленность основного («глобального») клинического действия тацитина на невротическую тревогу и страх. В этом отношении участники симпозиумов сравнивали действие тацитина с диазепамом. Отмечалось сходство терапевтического эффекта этих препаратов у больных неврозами и неврозоподобными состояниями. В отличие от диазепама, тацитин оказался более эффективным при лечении тревожной депрессии (Goldstein, 1970; Pöldinger, 1972). Как показали первые клинические исследования, тацитин в терапевтических дозах не вызывает мышечной релаксации и атаксии, что является важным преимуществом перед мепробамом, производным бензодиазепина и другими транквилизаторами. В связи с этим его рекомендуют применять в гериатрической практике и соматически ослабленным больным. Эти данные подтверждаются клиническими исследованиями, проведенными в последнее время в Болгарии (Темков, 1971), а также в нашей стране.

Получение мощного транквилизатора, практически лишённого миорелаксирующего действия, позволяет полностью отказаться от попыток проведения параллелей между транквилизирующим и миорелаксирующим действием. Такие сопоставления, как уже отмечалось, еще недавно служили основой для выведения транквилизирующего действия из «первичного» миорелаксирующего эффекта. Благодаря этому делались попытки отнесения транквилизаторов к группе миорелаксантов. Отсутствие у тацитина клинически выявляемых миорелаксирующих свойств позволяет отвергнуть их непосредственную роль в транквилизирующем психотропном действии.

Проводимое сейчас во многих странах мира детальное клиническое исследование тацитина должно определить его элективные психотропные возможности и тем самым



способствовать разработке дифференцированных клинических показаний.

Выявленное своеобразие клинического действия основной группы транквилизаторов, позволяет обратиться к анализу клинической активности достаточно многочисленных препаратов, напоминающих их по своему эффекту и относимых к другим психотропным препаратам с подобным транквилизаторам действием.

### Другие психотропные препараты с подобным транквилизаторам действием<sup>1</sup>

К этой группе относятся различные по химической структуре препараты, включая и комбинированные средства, имеющие, наряду с другой фармако-клинической активностью (в том числе и психотропной), выраженное в той или иной степени транквилизирующее действие. К их числу исследователи относят нейролептические препараты и антидепрессанты, не имеющие выраженного антипсихотического действия и не вызывающие свойственные трициклическим нейролептикам и антидепрессантам значительные экстрапирамидные расстройства. В число этих препаратов входят тиоридазин, проперциазин, периметазин, мезоридазин, алимемазин (нейролептические средства), опипрамол, доксефин (антидепрессивные средства) и др.

Целесообразность отнесения к группе транквилизаторов указанных препаратов является спорной. Наряду с большинством авторов, рассматривающих их в рамках соответственно нейролептических или антидепрессивных средств, имеются исследователи, считающие возможным говорить об этих препаратах, как о «малых», «мягких», «поведенческих» нейролептиках или антидепрессантах, и относить их, исходя из основной направленности клинического действия, к числу транквилизаторов.

Так, например, на состоявшемся в 1969 году в Москве международном симпозиуме, посвященном фармакологиче-

<sup>1</sup> При рассмотрении препаратов этой группы, в отличие от предыдущих, более подробно и широко используются результаты собственных наблюдений. Изложение результатов изучения транквилизаторов «основной» группы приводится в других разделах книги.



ским и клиническим аспектам терапии психотропными средствами, на котором большинство докладов было посвящено тиоридазину, выявилось различие во взглядах авторов в отнесении препарата к нейролептикам, транквилизаторам или к антидепрессантам. При этом все исследователи обращают внимание на то, что тиоридазин уменьшает тревожное возбуждение у различных по диагностической принадлежности больных. Однако Г. Я. Авруцкий, Delay с соавторами, Smelson, Foy, Klerman и ряд других исследователей подчеркивают, что успокоение под действием тиоридазина наступает прежде всего при наличии острых или хронических бредовых и других «продуктивных» психопатологических расстройств. В отличие от этого, В. М. Шаманина с соавторами, Т. Я. Хвильвицкий с соавторами, Flügel с соавторами, Heller и ряд других исследователей на первое место выдвигают антидепрессивное действие тиоридазина и в связи с этим считают его наиболее показанным при аффективной патологии. Большинство же авторов (Burrell, Hofmann с соавторами, Petrilowitsch и др.) терапевтическое действие тиоридазина расценивают как транквилизирующее, которое наиболее показательно проявляется при циклотимических и реактивных депрессиях.

Оставляя в стороне детальный анализ столь разноречивых точек зрения, важно обратить внимание на отмеченную В. М. Морковкиным особенность действия тиоридазина, зависящую от применяемых доз. При назначении небольших доз препарата его психолептическое действие может рассматриваться как транквилизирующее, при увеличении доз оно переходит в нейролептическое. Аналогичную точку зрения высказывал ранее Guyotat (1963), а также Naase с соавторами (1969), изучавшие «нейролептический порог» препарата нимозид и И. Я. Гурович с соавторами (1973), исследовавшие препарат лептрил. Антидепрессивный эффект тиоридазина, как следует из материалов упомянутого симпозиума, обычно непосредственно связан с устранением тревоги, страха, эмоциональной напряженности, а не собственно депрессивных расстройств. В связи с этим он может рассматриваться как следствие психолептического действия тиоридазина.

Различия в оценке принадлежности тиоридазина к той или иной группе психотропных препаратов, можно думать, связаны с широким спектром его клинической актив-



ности и «перекрещиванием» границ действия основных групп психотропных препаратов.

Подобные сложности возникают и в отношении оценки остальных нейролептических средств, рассматриваемых в группе «других» препаратов с транквилизирующим действием. Все они имеют широкий диапазон психотропной активности и значительно уступают типичным нейролептикам в антипсихотическом эффекте.

Транквилизирующее влияние этих препаратов обычно недостаточно для воздействия на выраженные психотические расстройства, однако оно часто способствует достижению эффекта при лечении больных с психопатологическими нарушениями невротической и психопатической структуры. Это в значительной мере объединяет некоторые нейролептические препараты с транквилизаторами. Однако, в отличие от них, тиоридазину и другим указанным в таблице 2 нейролептикам свойственны все характерные для этой группы психотропных препаратов нейротропные и вегетотропные эффекты. Это отличает динамику терапевтического действия «истинных» транквилизаторов от нейролептиков с преимущественно транквилизирующим психотропным влиянием.

Аналогично нейролептикам-транквилизаторам существуют и антидепрессанты-транквилизаторы (табл. 2). Из числа этих препаратов для сопоставления с действием остальных транквилизаторов нами изучался доксепин, отличительными особенностями которого, наряду с транквилизирующим действием, является терапевтическое влияние на депрессивные расстройства.

Доксепин синтезирован в лабораториях фирмы «Pfizer» в 1961 году. Препарат является трициклическим соединением, производным дибензодиазепина — дибензоксепином — с диметиламинопропиловой боковой цепью.

Первые сообщения о фармакологических особенностях действия доксепина появились в 1963—1964 гг. (Constantine, Scriabine; Jucker). Эти исследования, как и последующие (Gallaut; Jugerman; Ribbentrop; Simpson), подтвердили, что доксепин, подобно другим дибензодиазепинам, обладает активирующим, транквилизирующим и антихолинергическим влиянием. Активирующий эффект выражается в потенцировании действия амфетамина и в антагонизме к тетрабеназину и резерпину. В этом отношении активирующее действие доксепина выше, чем у амитрип-



тилина, но уступает имипрамину и дезметилимипрамину. Транквилизирующий эффект препарата в эксперименте выражается в усилении действия тексабарбитала, однако без выраженного потенцирования биоэлектрической активности.

Фармакологические свойства доксепина позволили его исследовать как антидепрессивное средство и сравнивать клиническое действие с амитриптилином и другими антидепрессантами, а также с транквилизаторами. При этом, на первых этапах исследования возникли разногласия в оценке антидепрессивного действия препарата. Отдельные авторы утверждали, что по антидепрессивному влиянию доксепин равен, а иногда даже превосходит такие препараты, как имипрамин и амитриптин. Однако обобщенные данные 5 швейцарских университетских клиник о сравнительных особенностях действия имипрамина, амитриптилина и доксепина выявили, что в процентном отношении антидепрессивное действие этих трех лекарственных средств выражается в следующих пропорциях 65 : 46 : 29. Тем не менее, ряд дальнейших клинических исследований вновь подтвердил выраженный антидепрессивный эффект препарата.

В декабре 1968 года на симпозиуме, посвященном изучению клинического действия доксепина, Pitts провел анализ выводов 51 исследования, охвативших 1116 больных, лечившихся этим препаратом. Из него следует, что в тех случаях, когда доминирующим в клинической картине депрессии являлся эффект тревоги, доксепин давал положительный терапевтический эффект (75—86% наблюдений). Антитревожный эффект доксепина оказался равным аналогичному действию хлордиазепоксида и диазепамы. Однако он превосходил последние по антидепрессивному эффекту действия и активирующему влиянию. Высокоэффективным оказался доксепин, по мнению многих исследователей, прежде всего при лечении больных невротической депрессией, а также пиволуционной меланхолией (Israël с соавторами, 1970; Montgomery с соавторами, 1970; Viu Kari, 1970 и др.). Pöldinger (1968) подчеркивает, что в этих случаях доксепин уменьшает ажитацию и способствует быстрому регрессу тревожно-депрессивных расстройств. У больных шизофренией с депрессией применение доксепина мало эффективно. В некоторых случаях при лечении больных шизофренией отмечалось, наряду с



уменьшением тревоги, усиление продуктивной психотической симптоматики (бреда, автоматизмов, галлюцинаций).

В перечисленных выше исследованиях авторы специально обращают внимание на значительно более быстрое наступление терапевтического эффекта при назначении доксепина (не позже 4—6 дня терапии) по сравнению с другими трициклическими антидепрессантами. Большинство исследователей считает, что если к 10 дню лечения не наступило улучшения, то дальнейшее применение доксепина бесполезно.

На протяжении 1970—1971 гг. клиническое действие доксепина изучалось нами в процессе лечения 49 больных, находившихся в стационаре или получавших препарат амбулаторно<sup>1</sup>. Среди исследованных больных — 42 женщины и 7 мужчин в возрасте от 23 до 51 года.

Величина терапевтической дозы колебалась между 75 и 300 мг в сутки. Чаще всего эффективными оказывались дозы в пределах 150—200 мг в сутки.

По диагнозам больные распределялись следующим образом: реактивные состояния — 8 человек, маниакально-депрессивный психоз — 7, инволюционная меланхолия — 10, шизофрения — 12, остаточные явления органического поражения центральной нервной системы (инфекционной, токсической и травматической этиологии) — 9, сосудистые заболевания головного мозга (атеросклероз, гипертония) — 3 больных.

Ведущим синдромом в структуре болезни у 12 больных был тревожно-депрессивный; у 12 — тревожно-обсессивный; у 10 — депрессивно-параноидный, у 6 — психоорганический и у 3 — анестетическая депрессия.

Для сравнения доксепина с другими психотропными препаратами была отобрана группа больных, которые либо до его назначения, либо в последующем, после отмены лечения, получали хлордиазепоксид (8 больных), диазепам (10), amitриптилин (14) и инсидон (6). У 38 больных доксепин назначался самостоятельно и у 11 — в сочетании с другими психотропными средствами.

Собственно психотропное действие доксепина в процессе терапии выявлялось уже на второй — пятый день лечения и выражалось у большинства больных в наступлении успокоенности, появлении незначительно выраженной сон-

<sup>1</sup> Изучение клинического действия доксепина проводилось совместно с канд. мед. наук М. Ш. Вольфом.



ливости, не сопровождавшейся, однако, «придавленностью» и психомоторной заторможенностью. При этом, несмотря на отсутствие каких-либо выраженных объективных признаков сонливости, больные утверждали, что их клонит ко сну, что они испытывают потребность дремать, много времени проводили в постели. Наряду с желанием спать, некоторые больные отмечали «веселящее», легко «опьяняющее» действие лекарства (17 больных). Эти явления продолжались 2—3 дня и мало зависели от увеличения суточных доз доксепина. Однако в дальнейшем больные отмечали увеличение потребности в ночном сне, время которого удлинялось на 1—2 часа. У 12 больных появилась потребность спать также в дневное время. Во всех этих наблюдениях больные просыпались легко и чувствовали себя хорошо отдохнувшими.

Терапевтический эффект доксепина проявлялся, как правило, уже на 4—7 день от начала лечения и во всех группах больных выражался прежде всего в уменьшении тревоги и психотических проявлений депрессии, а также в ослаблении аффективной насыщенности невротических расстройств — раздражительной слабости, психондрических ощущений, фобий и др. (Характерным примером особенностей действия доксепина является наблюдение 1).

Чем большее место в клинической картине занимали тревога, навязчивые страхи и опасения, тем выраженнее был терапевтический эффект. Больные становились спокойными, исчезали тревожное состояние, ажитированное беспокойство, налаживался ночной сон.

В дальнейшем (чаще на 8—12 день лечения), в ряде случаев начинало проявляться и стимулирующее действие доксепина. Оно особенно заметно было у больных с явлениями астении и адинамии. Больные становились более активными, общительными, продуктивно работали в часы трудотерапии, искали общения с врачом. Некоторые больные (8 человек) сосудистыми заболеваниями головного мозга отмечали улучшение памяти.

У 2 больных наблюдались своеобразные явления гипермнезии в виде насильственных воспоминаний, ухудшения ночного сна, появления суетливости и пазойливости. Эти явления, расцененные как признаки гиперстимуляции, исчезали после снижения дозы доксепина на 50—100 мг.

В отличие от этого, при преобладании в клинической картине типичных симптомов эндогенной депрессии и дру-



Таблица 3

Общие результаты терапии доксепином  
(распределение больных по диагнозам)

Диагноз	Число больных	Эффект терапии*		
		1	2	3
Инволюционная меланхолия	10	6	2	2
МДП	7	4	1	2
Шизофрения	12	—	2	10
Остаточные явления органического заболевания ЦНС	9	6	1	2
Сосудистые заболевания ЦНС	3	—	1	2
Реактивные состояния	8	5	2	1

Таблица 4

Общие результаты терапии доксепином  
(распределение больных по основным синдромам)

Ведущий синдром	Число больных	Эффект терапии*		
		1	2	3
Тревожно—депрессивный	12	7	3	2
Тревожно—обсессивный	12	8	2	2
Депрессивно—параноидный	10	—	4	6
Астено—депрессивный	6	2	2	2
Анестетически—депрессивный	3	—	—	3
Психоорганический	6	2	2	2*
Итого	49	21	9	19

\*Учитывался „глобальный“ эффект терапевтического курса:  
1/полное и стойкое исчезновение патологических проявлений — хороший эффект;  
2/неполное и нестойкое улучшение — средний эффект;  
3/незначительное улучшение или отсутствие изменений — плохой эффект.



гих психотических расстройств терапевтическое действие доксепина было незначительным или вообще отсутствовало.

Общие результаты терапии доксепином с учетом распределения больных по диагнозам и по ведущему синдрому представлены в таблицах 3 и 4.

Как следует из приведенных данных, наиболее значительный терапевтический эффект доксепина наблюдался при тревожно-депрессивных, тревожно-обсессивных и астено-депрессивных проявлениях в рамках остаточных явлений (псевротических и неврозоподобных) органических заболеваний центральной нервной системы, реактивных состояний и инволюционной меланхолии.

Важно отметить, что у больных инволюционной меланхолией лучший эффект отмечался на начальном (неврозоподобном) этапе заболевания, характеризовавшемся астено-псевротическими проявлениями, навязчивыми страхами и опасениями, протекавшими на фоне выраженной тревоги, беспокойства и астении (6 больных).

У остальных 4 больных инволюционной меланхолией с большой давностью заболевания, психическое состояние которых усложнилось сенесто-ипохондрией, бредом отравления и иллюзорными обманами чувств, доксепин лишь на время смягчал напряженность аффекта и уменьшал интенсивность тревоги и депрессии. В связи с отсутствием стойкого эффекта, эти больные были переведены в дальнейшем на лечение другими психотропными средствами, обладающими более выраженным антипсихотическим действием.

У больных с «пограничными» состояниями (реактивные состояния, неврозоподобные состояния на фоне резидуальных явлений органического поражения центральной нервной системы) наилучший терапевтический эффект отмечался в тех случаях, когда в клинической картине отчетливо выступала депрессия, сочетавшаяся с тревогой. При лечении этих больных выявились преимущества доксепина, с одной стороны, перед диазепамом, и с другой — перед инсидоном (и другими близкими к ним по действию препаратами). В случаях преобладания в психическом статусе анестетической депрессии, сенестопатий и ипохондрии, эффект терапии оказался незначительным.

При астено-депрессивных состояниях результат лечения обычно уступал эффективности терапии диазепамом,



но у ряда больных оказался более значительным, чем при лечении инсидиом. Можно предполагать, что это обусловлено отсутствием у доксепина выраженного седативно-сомнолентного сопровождения транквилизирующего эффекта, свойственного инсидиону. Вместе с тем, более предпочтительная (по сравнению с доксепином) «тропность» диазепам к астено-депрессивным состояниям может быть объяснена его своеобразным психоактивирующим компонентом транквилизирующего влияния.

Менее выраженным по сравнению с хлордиазепоксидом и диазепамом было терапевтическое влияние доксепина на вегетативные дисфункции, сопровождавшие пароксизмы тревоги и страха в структуре невротического и психоорганического синдромов. При этом, как правило, наблюдалась диссоциация клинического эффекта, выражавшаяся в значительной редукции аффективных расстройств (тревоги, депрессии, страха) и неизменности вегетативного радикала пароксизма. У больных по-прежнему возникали наблюдавшиеся ранее приступы сердцебиения, покраснения лица, озноба, потливости, однако они стали спокойнее относиться к этим болезненным расстройствам. Аналогичного «расслоения» симптоматики в структуре сложных аффективно-вегетативных пароксизмов при лечении рассматриваемой группы больных хлордиазепоксидом мы не наблюдали.

Влияние доксепина на депрессивные и бредовые расстройства, протекающие с депрессией у больных шизофренией, было незначительным (2 больных) или вовсе отсутствовало (10 больных). В этих случаях более эффективным оказалось применение психоаналептиков с более выраженным собственно антидепрессивным действием — мелипрамина и триптизола.

При лечении больных эндогенной депрессией в рамках маниакально-депрессивного психоза (7 больных), развившейся в период инволюции, клиническая картина которых до начала лечения характеризовалась наличием выраженного аффекта тревоги, чувством витальной тоски, явлениями деперсонализации и дереализации, идеями самообвинения, а также отсутствием выраженной идеаторной заторможенности, терапевтическое действие доксепина, как правило, не было четким. До применения доксепина 6 больных этой группы длительное время лечилось триптизолом (в дозах 250—300 мг в сутки) без достаточного



терапевтического эффекта. Под влиянием последнего наблюдалось лишь некоторое видоизменение депрессии — исчезли тревога и беспокойство и улучшился сон.

В результате лечения доксепином у 4 больных наступило достаточно выраженное улучшение — исчезли суточные колебания настроения, уменьшились актуальность и выраженность навязчивых мыслей о своей неполноценности, чувство собственной измещенности и идеи самообвинения, больные стали доступными, активными, деятельными и достаточно продуктивными. Однако отнести указанный терапевтический эффект только за счет действия доксепина с уверенностью можно только у одной из больных, у которой приступ депрессии протекал на «субпсихотическом» уровне (в виде циклотимической фазы). У остальных 3 больных улучшение наступило после 1—4 дня применения незначительных доз (100 мг) доксепина (после длительной предварительной терапии триптизолом). В этих случаях доксепин по существу был назначен больным «на выходе» из психоза, и поэтому связать наступление ремиссии только с его действием не представляется возможным.

Побочные явления в виде головокружений, тошноты, ощущения «дурмана» и опьянения, наблюдавшиеся в первые дни лечения при приеме средних доз доксепина (до 150 мг в сутки), отмечались у 3 больных. Одна больная отметила в процессе терапии усиление сенестопатически-ипохондрической симптоматики. Снижение суточной дозы доксепина на 50—75 мг приводило к исчезновению указанных побочных эффектов.

Полученные данные позволяют считать, что доксепин несомненно обладает выраженным антитревожным действием. Оно проявляется в нормализации аффективной сферы у больных с реактивными состояниями, психоорганическим синдромом и на начальном (неврозоподобном) этапе инволюционной меланхолии. Собственно антидепрессивное стимулирующее действие доксепина менее выражено (практически полностью отсутствует) при лечении больных эндогенными психозами (маниакально-депрессивный психоз, шизофрения). Все сказанное выше позволяет считать, что психотропное действие доксепина, характеризуется преимущественно транквило-антидепрессивным влиянием и больше адресуется к психопатологическим нарушениям невротического регистра, чем к аффективно-



психотическим расстройствам. Это дает основание рассматривать его действие как типичное для антидепрессантов-транквилизаторов в числе «других» психотропных препаратов с транквилизирующим действием.

К группе других психотропных препаратов с подобным транквилизаторам действием, помимо указанных нейролептических и антидепрессивных средств, условно относятся большое число успокаивающих веществ, которые представлены различными химическими соединениями. Они были предложены, как правило, в качестве различных лечебных средств (гипотензивные, противосудорожные и т. д.) и обнаружили при этом известное транквилизирующее влияние (централгил, метаквалон, квиэтидин, гиндарин и др.). Некоторые из этих препаратов, хотя и сходны по действию с транквилизаторами, но уступают им в клинической активности и не получили широкого распространения в качестве транквилизирующих средств (квиэтидин и др.).

Особого внимания из числа указанных средств заслуживает отечественный препарат гиндарин, полученный из стефании гладкой и являющийся представителем «растительных» транквилизаторов. В настоящее время он рекомендован фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР для внедрения в практику.

Алкалоид гиндарин был выделен из стефании гладкой Shandhry и Siddiqui (1950). При его фармакологическом изучении в нашей стране (В. В. Бережнинская, Е. А. Трутнева, М. М. Банцеекина, Р. Г. Максимова и др., 1965, 1966) установлено, что в экспериментах на животных в дозах 5—50 мг/кг при внутрибрюшинном введении препарат оказывает тормозящее влияние на двигательные оборонительные рефлексы, снижает агрессивность, уменьшает «гиперактивность» и групповую токсичность фенамина, вызывает значительное снижение двигательной активности, оказывает противорвотный эффект. Одновременно гиндарин понижает температуру тела животных, вызывает явления центральной миорелаксации, потенцирует действие наркотических средств. В больших дозах гиндарин обладает противосудорожным эффектом при пароксизмах, вызванных коразолом, электрошоком, стрихнином и никотином. Гиндарин вызывает уменьшение содержания серотонина и норадреналина в головном мозгу и некото-



рых внутренних органах животных, что может указывать на участие моноаминов в механизме транквилизирующего действия препарата.

Изучение влияния гиндарина на биоэлектрическую активность мозга в хронических опытах на кроликах с вживленными электродами, расположенными в зонах коры и в подкорковых областях головного мозга, показало, что при внутривенном введении препарата отмечается значительное изменение фоновой электроэнцефалограммы мозга, выражающееся в появлении высокоамплитудной низкочастотной активности. Гиндарин ослабляет или полностью подавляет реакцию активации при психическим раздражениях и непосредственной стимуляции среднего мозга и, кроме того, повышает порог судорожной активности гиппокампа. Это дает основание полагать, что гиндарин обладает угнетающим и блокирующим действием на глубокие подкорковые образования головного мозга.

Полученная экспериментально-фармакологическая характеристика гиндарина напоминает особенности действия мепробамата, что послужило основанием для сопоставления его экспериментальной и клинической активности с транквилизаторами. Как показало фармакологическое изучение, гиндарин обладает меньшей токсичностью, чем мепробамат, превосходит его по центральному миорелаксирующему эффекту, гипотермическому действию, анальгетической активности, способности устранять агрессивность животных и потенцировать действие гексенала. Эти данные послужили основанием для проведения нами клинического исследования показавшего достаточно выраженное транквилизирующее действие гиндарина.

Гиндарин назначался 75 больным внутрь по 25—600 мг в сутки и внутримышечно по 4—9 мг 1% раствора в сутки в течение 2—4 недель.<sup>1</sup>

Как и при лечении другими транквилизаторами, наиболее эффективным оказалось применение гиндарина у больных невротическими и невротоподобными состояниями. У них уже в первые дни лечения отмечалось повы-

<sup>1</sup> Клиническое изучение гиндарина проводилось совместно М. М. Банцединой, Р. Г. Максимовой, И. И. Хесиным и др.



шение «порога раздражительности», эффективное успокоение, улучшение ночного сна. Отличительной особенностью этого общего с другими транквилизаторами клинического эффекта гиндарина являлось отсутствие явлений мышечной слабости и атаксии, дневной сонливости, какого-либо субъективно отмечаемого побочного действия, что нередко мешает проведению терапии транквилизаторами. Наряду с общим действием гиндарина, как в первые дни терапии, так и в дальнейшем, наблюдался регресс невротической психопатологической симптоматики, некоторых психоневротических, сенестопатических расстройств (не включаемых в структуру бредовых переживаний), а также субдепрессивной (главным образом реактивно спровоцированной) симптоматики.

Хотя указанная направленность психотропного действия гиндарина выявлялась у всех больных, регресс болезненных проявлений, степень улучшения и его стойкость зависели от особенностей заболевания.

При преобладании неврастенической симптоматики у больных неврозами, резидуальными инфекционными и сосудистыми нарушениями центральной нервной системы гиндарин способствовал уменьшению раздражительной слабости и достаточно быстрой нормализации ночного сна. В этом отношении его действие сходно с большими дозами мепробамата и хлордиазепоксида. У больных с психастеническими расстройствами (в рамках невротического состояния), статус которых определялся переживаемостью, неуверенностью, вялостью, ощущением собственной неполноценности, различными проявлениями астении, назначение гиндарина мало способствовало улучшению. У больных снижалась лишь интенсивность тревоги и озабоченности в связи с имеющимися психастеническими расстройствами. У ряда из них назначение гиндарина даже усиливало вялость и сонливость, что, как правило, ухудшало состояние. Вероятно, это связано со своеобразным сомнолентным эффектом препарата. Лечение больных неврастенией мепробаматом и хлордиазепоксидом хотя и дает значительно более выраженный, чем гиндарин, успокаивающий эффект, также нередко приводит к усилению сонливости, вялости и астении. В этом отношении направленность клинического действия всех трех упомянутых препаратов, по-видимому, идентична.

При неврозе навязчивых состояний терапевтическое



действие гиндарина было близко к аналогичному влиянию мепробамата, хотя и уступало транквилизаторам, производным бензодиазепа.

Значительно улучшалось при назначении гиндарина состояние больных с реактивной субдепрессией, хотя «истинным» антидепрессивным влиянием препарат, по-видимому, не обладает. Терапевтический эффект при реактивных состояниях можно связать с транквилизирующим, общеуспокаивающим влиянием гиндарина и «вторичным» действием на депрессию. В этом отношении препарат также напоминает действие мепробамата.

Во всех перечисленных группах отчетливо наблюдались преимущества гиндарина перед другими транквилизаторами у больных старческого возраста, а также при выраженной органической неполноценности центральной нервной системы в связи с отсутствием побочного действия (в первую очередь миорелаксации, особенно мешающей, как известно, проводить терапию у пожилых лиц). У больных гипертонической болезнью с невротическими расстройствами преимущества гиндарина обуславливались возможностью прямого действия на механизмы, снижающие артериальное давление. У больных острыми интоксикационными психозами (барбитуровый и алкогольный делирий), назначение которым нейролептических препаратов было затруднено в связи с интоксикационными явлениями, в том числе связанными с резким падением артериального давления, парентеральное введение в течение 2—4 суток гиндарина способствовало быстрому снижению, а затем и исчезновению психопатологических расстройств. Отдельные наблюдения дают основание предполагать возможность специального применения гиндарина больным гипертонической болезнью при гипертоническом кризе, инфаркте миокарда, стенокардии в качестве препарата, одновременно снижающего артериальное давление и оказывающего необходимое в этих случаях транквилизирующее действие.

Попытки применения гиндарина при различных психопатологической структуре острых психотических состояниях у больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом оказались практически безэффективными. Назначение в этих случаях нейролептических препаратов оказывало более выраженный и стойкий терапевтический эффект.



Выявляющееся при изучении действия глицарина транквилизирующее действие свидетельствует о том, что этот препарат не только во многом повторяет, но и дополняет возможности широко применяемых терапевтических средств из группы транквилизаторов.

К числу комбинированных препаратов, относимых к группе психотропных средств с подобным транквилизаторам действием, принадлежат препараты, содержащие небольшие дозы транквилизатора и:

а) пейролелтика — хлордиазепоксид и флуфеназин (Hanlon с соавторами); меpronизин — 400 мг мепробамата и 10 мг адетопрометазина (Haumont с соавторами; Seidner); прозин — мепробамат и промазин (Carter); триоксазин и левомепромазин;

б) антидепрессанта — Ro<sub>4</sub> — 6270 — 10 мг хлордиазепоксида и 25 мг амитриптилина (Haider, Rickels с соавторами); лимбитрол — 5 мг хлордиазепоксида и 2,5 мг амитриптилина (Houck);

в) антихолинэргического вещества — либракс — хлордиазепоксид и клидинум (Taylor) и другие комбинации.

Авторами, исследовавшими указанные комбинированные препараты, отмечалось значительное возрастание транквилизирующего эффекта, особенно седативного его компонента, при добавлении к мепробамату или хлордиазепоксиду фенотиазиновых производных и активирующего влияния при их сочетании с антидепрессантами. Седативное и сомнолентное действие у препарата меpronизин (мепробамат и адетопрометазин) оказалось настолько сильным, что исследователи предложили пользоваться им не как транквилизатором, а как снотворным средством. Лимбитрол, в силу усиления под влиянием небольших доз амитриптилина антитревожного и противодепрессивного эффекта хлордиазепоксида, предлагают применять при наиболее выраженных (вплоть до ажитации) степенях невротической тревоги и депрессии.

Основанием для создания комбинированных препаратов с транквилизирующим действием являлись клинические наблюдения и некоторые теоретические предпосылки. Многими исследователями обращалось внимание на возрастание терапевтического результата при назначении двух или нескольких психотропных препаратов по сравнению с эффектом применения каждого из них в отдель-



ности даже в максимальных дозах. В отечественной литературе вопросы комбинированной терапии лучше всего разработаны в отношении лечения больных психозами нейролептическими препаратами (И. Г. Равкин и его сотрудники, А. Г. Амбрумова и ее сотрудники и др.). Особенно велико значение комбинированной терапии, по мнению И. Г. Равкина, для преодоления резистентности к лекарственным препаратам.

На основании клинических наблюдений были предприняты попытки соединения в одной лекарственной форме нескольких психотропных препаратов, в том числе и транквилизирующего типа. Известным объяснением повышения эффективности комбинированных психотропных препаратов является выявленная фармакологами способность мепробамата, производных бензодиазепина и других препаратов потенцировать действие нейролептических, снотворных и ряд других средств. Можно думать, что в результате одномоментного приема транквилизатора и нейролептика или антидепрессанта, происходит не простая суммация их действия, а взаимное потенцирование. Благодаря этому возможно не только усиление клинического действия, свойственного каждому из препаратов, но и расширение спектра их индивидуальной терапевтической активности. Аналогичный подход позволил нам сопоставить действие комбинации различных доз триоксазина и левомепромазина и провести контролируемое исследование этих смесей.

Основанием для комбинации триоксазина и левомепромазина явился ряд клинических наблюдений и теоретических предположений, основанных на особенностях фармакологической активности и механизмов действия этих препаратов. К их числу относятся следующие факты.

Прежде всего отдельные клинические наблюдения при терапии больных психозами и психоподобными расстройствами при сосудистых и органических нарушениях, показывающие усиление при назначении триоксазина и левомепромазина, с одной стороны, транквилизирующего действия триоксазина, с другой — видоизменение седативного и снотворного эффектов малых доз левомепромазина.

В работах Н. Г. Теряевой (1969), Т. А. Невзоровой (1961, 1971) и др. подчеркивается, что минимальные (2—18 мг) и малые (19—100 мг) дозы хлорпромазина



и особенно левомепромазина, вызывают значительный транквилизирующий эффект у различных больных с психическими расстройствами, обусловленными сосудистыми поражениями головного мозга. В этой группе больных отмечается повышенная чувствительность вообще к медикаментозным препаратам, в том числе и к левомепромазину. Она выражается в том, что средние терапевтические дозы нередко уподобляются по действию максимальным и легко вызывают побочные явления и осложнения, а терапевтический эффект достигается только при применении малых и минимальных доз. Эти авторы особо подчеркивают, что чувствительность даже к минимальным и малым дозам левомепромазина особенно высока у больных с психическими расстройствами, развивающимися на фоне инициальных стадий церебрального атеросклероза и гипертонической болезни. Назначение больным этой группы общепринятых доз оказывается или безрезультатным, или приводит к нежелательным сомато-неврологическим побочным явлениям и ухудшению ночного сна.

Л. Г. Эфендиева (1960) в этом отношении подчеркивает, что небольшие дозы левомепромазина (в пределах 50 мг) оказывают хороший транквилизирующий эффект у больных неврозами, а также при абстинентных явлениях у больных хроническим алкоголизмом. Рассматривая фазы действия левомепромазина, она отмечает, что начало терапевтического эффекта сопровождается появлением сонливости без «оглушенности». Однако уже в первые 2—3 дня терапии, вне зависимости от действия на психопатологическую симптоматику, при дозе левомепромазина в 25—75 мг появляется вялость, мышечная релаксация, снижается острота и скорость реакций на внешние раздражители и т. д. Г. Я. Авруцкий (1969) относит перечисленные особенности клинического действия к проявлениям собственно психотропного действия левомепромазина. В силу именно этого своеобразия действия, а также благодаря выраженному седативному эффекту (по схеме Lambert и Revol, 1960, левомепромазин стоит в числе крайне левых препаратов, обладая выраженным седативным действием), транквилизирующий эффект левомепромазина у больных неврозами и неврозоподобными расстройствами обычно перекрывается неблагоприятным в данном случае своеобразием собственно психотропного действия.

В последнее время появились отдельные указания на



возможность использования минимальных доз левомепромазина (по 2 мг) в качестве транквилизирующего и снотворного средства. Однако, если сомнолентный эффект при непсихотических расстройствах сна минимальных доз левомепромазина, как свидетельствуют наблюдения Bösörgmenyi с соавторами (1961, 1966), а также наш собственный опыт, достаточно высок, то транквилизирующее влияние, в сравнении с действием препаратов из группы транквилизаторов, крайне незначительно. Между тем, у ряда больных, получавших одновременно малые дозы триоксазина и левомепромазина, было отмечено усиление транквилизирующего действия при снижении интенсивности нежелательных проявлений собственно психотропного действия левомепромазина. Объяснение этого, по-видимому, кроется во второй группе фактов, побудивших к комбинации триоксазина и левомепромазина.

Речь идет о выявившемся еще в опытах Sigwald с сотрудниками (1956) и Courvoisier с сотрудниками (1957) спектре фармакологической активности левомепромазина. Этими исследователями было отмечено, а затем подтверждено многими другими, что левомепромазин превосходит все известные фенотиазиновые производные по потенцированию наркотических, морфийных, барбитуровых, анальгезирующих препаратов, в частности превосходит хлорпромазин в этом отношении в 4 раза. В последующем венгерские фармакологи Borsy (1960), Komlos, Petöcs (1961) к числу наркотических и других препаратов перечисленного ряда прибавили и все транквилизаторы, отмечая значительное усиление их действия при одновременной даче левомепромазина. Таким образом, можно думать, что усиление транквилизирующего эффекта связано с взаимнопотенцирующим действием малых доз левомепромазина и триоксазина.

Как показывают уже приводившиеся выше данные фармакологических исследований (Ю. И. Выхляев, Т. А. Клыгуль, Б. И. Любимов и др.), действие транквилизаторов и нейролептиков неодинаково распространяется на различные условные рефлексы у животных. В частности, нейролептические средства группы фенотиазина, в том числе и левомепромазин, угнетают прежде всего наиболее сложные условные рефлексы. В отличие от этого действие транквилизаторов, в том числе и триоксазина, распространяется на элементарные и не влияет на слож-



ные условные рефлексy. По мнению Ю. И. Вихляева, триоксазин, в отличие от других малых транквилизаторов, обладает особо выраженной избирательностью по угнетению условных рефлексов. Все это может указывать на то, что комбинация «большого» и «малого» транквилизатора должна привести к более широкому охвату поля их влияния, как на различные условно-рефлекторные связи, так и вообще на механизмы, лежащие в основе психических расстройств.

Останавливая выбор на комбинации триоксазина с левомепромазином, можно было предположить, что, усиливая транквилизирующую активность малых доз левомепромазина, этот транквилизатор, в отличие от других, не будет усугублять отмечавшиеся неблагоприятные явления собственно психотропного действия левомепромазина в силу своеобразия как своих фармакологических (отсутствие миорелаксирующего эффекта) свойств, так и клинического действия (известный психостимулирующий транквилизирующий эффект).

Исходя из всех указанных предпосылок, нами, совместно с Г. Я. Авруцким, было высказано предположение о целесообразности создания комбинированного препарата, состоящего из небольших доз триоксазина и левомепромазина.

В Московском институте психиатрии МЗ РСФСР А. И. Белкиным было произведено специальное определение на мышах токсических свойств смесей в различных соотношениях доз триоксазина и левомепромазина. При этом установлено, что синергизма в отношении токсического эффекта при комбинации доз препаратов в пределах  $1/2$  LD<sub>50</sub> не наблюдается. LD<sub>50</sub> для левомепромазина составляет 400 мг/кг, для триоксазина — 1320 мг/кг. Таким образом, предварительно было установлено, что усиления токсического действия при комбинации небольших доз левомепромазина и триоксазина, в сравнении с действием каждого из них в отдельности, не происходит.

Для проведения клинического изучения комбинированного препарата в наше распоряжение поступило 6 его серий. Одинаковые по внешнему виду таблетки в I серии содержали 200 мг триоксазина и 2 мг левомепромазина, во II — 200 мг триоксазина и 1 мг левомепромазина, в III — 2 мг левомепромазина, в IV — 1 мг левомепромазина, в V — 300 мг триоксазина, в VI — 200 мг мепробама-



та. Таким образом, проведение клинического изучения всех серий препаратов ставило своей целью, как взаимный контроль (в том числе и сравнение с действием мепробамата), так и выявление наиболее адекватных соотношений дозировок комбинированного препарата. Лечащие врачи, персонал и сами больные не знали соотношения препаратов в каждой из серий. Накопленный ранее опыт терапии левомепромазином и триоксазином позволял считать, что наиболее показано назначение комбинированного препарата больным неврозами и неврозоподобными состояниями при различных соматических, сосудистых, инфекционных и других заболеваниях.

Всего нами комбинированный препарат назначался 98 больным. По ведущему синдрому к началу лечения они были разделены на 5 групп (табл. 5). Нарушения сна, рассматриваемые в пятой группе, наблюдались передко у всех больных. Однако, учитывая имеющееся специальное значение исследовавшихся комбинаций препаратов для лечения этой группы больных, ретроспективный анализ позволил их выделить на основании ведущих нарушений сна, в связи с которыми больные обращались к врачам.

Хотя приведенные в таблице цифровые данные, на первый взгляд, достаточно разбросаны, удалось проследить ряд общих тенденций в направленности действия различных серий исследовавшихся комбинаций.

При наличии в состоянии больных явлений раздражительной слабости в виде повышенной раздражительности, несдержанности, легкой возбудимости на фоне гиперстенических черт характера, заостряющихся обычно при декомпенсации состояния (как у больных неврастениями, так и при неврозоподобных расстройствах, сопровождающих органические и сосудистые поражения центральной нервной системы), при лечении I серией препарата отмечался транквилизирующий эффект, шедший в направлении уменьшения раздражительности, взрывчатости при сохранении по существу в неизменном виде гиперстенических черт личности. Больные, хотя и становились спокойнее, но продолжали оставаться стеничными и настойчивыми. Важно отметить, что имевшаяся у некоторых из них злобно-напряженная окраска настроения видоизменялась, аффект значительно смягчался, появлялось не свойственное ранее добродушие и положительно окрашенная эмоциональная окраска переживаний. Учитывая гиперстенич-



**Распределение больных неврозами и неврозоподобными расстройствами  
по ведущему синдрому, предшествовавшему назначению комбинированного препарата  
левопромазин-триоксазин**

левопромазин-триоксазин								
Ведущая симптоматика		Наличие терапевтического эффекта / Отсутствие терапевтического эффекта					ИТОГО	
		Серия препарата						
		I	II	III	IV	V		VI
Явления раздражительной слабости		11	3	9	2	5	3	33
		2	3	4	3	—	2	14
Ипохондрические расстройства		2	—	—	—	—	1	3
		2	1	2	3	—	—	8
Обсессивно-фобические расстройства		1	2	—	—	—	1	4
		3	2	1	3	—	1	10
Нарушения сна	расстройства засыпания	1	—	4	1	—	—	6
		1	1	—	2	3	1	8
	поверхностный сон, частые просыпания	3	—	1	—	2	1	7
		1	—	2	—	2	—	5
Всего:		18	5	14	3	7	6	53
		9	7	9	11	5	4	45
Общее количество больных:		27	12	23	14	12	10	98

Всего: 98 больных.

ночь, стойко в про- шей достат- ным явлении бенно и умел- влимым венная выраже- нически Терапе- ниях ре- фактиче- в день с действ- В сл- ческой и отмечали щение в- лобы аст- лечения транквили- щее, сни- та сопро- психасте- рии этого- больных- чески не Таким изучавши щественн- казывает, левопро- транквили- от гипер- дается три- или мепр- ских и не- усиливаю- тении, отл- 5 Заказ 1427



пость, настойчивость, известную повышенную активность этой группы больных, на фоне появившейся у них большей «терпимости» к окружающему и уменьшавшуюся в процессе терапии взрывчатость, состояние приобретало достаточно атипичную картину. Назначение же этим больным III серии препарата также вызывало снижение явлений раздражительной слабости, однако нередко (особенно при приеме 2—7 таблеток в день) наблюдалось и уменьшение гиперстеничности. Больные становились вялыми, у них падала активность, появлялась не свойственная ранее сонливость и ощущение усталости. Особенно выражено это проявлялось у больных сосудистыми и органическими расстройствами центральной нервной системы. Терапевтическое действие V серии препарата при явлениях раздражительной слабости гиперстенического круга фактически не отмечалось. Назначение 3—4 таблеток в день препарата VI серии вызывало сходный эффект с действием III серии.

В случаях преобладания гипостенической неврастенической и психастенической симптоматики, когда у больных отмечались нерешительность, неуверенность в себе, ощущение неполноценности, вялость, апатия, различные жалобы астенического круга — во всех этих наблюдениях при лечении I серией препарата также отчетливо выявлялось транквилизирующее действие. Однако, если успокаивающее, снижающее тревогу действие III и VI серий препарата сопровождалось усилением вялости, апатии и других психастенических черт, то при лечении препаратом I серии этого не наблюдалось. Препарат V серии у многих больных этой группы терапевтического эффекта практически не обнаружил.

Таким образом, сравнение действия различных серий изучавшихся комбинаций препаратов у больных с преимущественными явлениями раздражительной слабости показывает, что комбинация 200 мг триоксазина и 2 мг левомепромазина может вызвать достаточно выраженный транквилизирующий эффект по существу вне зависимости от гипер- или гипостеничности больного, чего не наблюдается при действии одного триоксазина, левомепромазина или мепробамата. Подобная «широта захвата» невротических и неврозоподобных расстройств, а также отсутствие усиливающего влияния на гипостеническую форму неврастении, отличает I серию препарата не только от других



исследовавшихся серий, но и от транквилизаторов производных бензодиазепина.

При обсессивно-фобических и психондрических расстройствах наши наблюдения, хотя и носят предварительный характер в силу незначительного количества больных, свидетельствуют о недостаточности транквилизирующего действия всех применявшихся серий препарата. Большинству больных, рассматриваемых в этих группах, в дальнейшем были назначены хлордиазепоксид или диазепам, выявившие более выраженное терапевтическое действие.

Дифференцированного обсуждения заслуживает действие различных серий препарата на расстройства сна. В первую очередь они наблюдались у больных неврозами. I серия препарата оказалась более показанной при поверхностном неглубоком сне, частых просыпаниях, в то время, когда III серия способствовала лучше остальных устранению нарушений засыпания. В связи с этим можно говорить о возможности целенаправленного применения I и III серий препарата при нарушениях ночного сна.

Подводя итог сказанному, обоснованным является выделение из числа всех изучавшихся, прежде всего I серии препарата, а также III серии, оказавшихся при ряде состояний эффективными лечебными средствами, превосходящими по своей активности другие бывшие для сравнения серии препарата.

III серия изучавшегося препарата, как указывалось, является левомепромазином, расфасованным в малых дозах. Наши данные подтверждают известные уже факты преимуществ тизерцина в малых дозах при лечении расстройств засыпания у больных неврозами и неврозоподобными расстройствами.

I серия препарата обнаруживает весьма интересное своеобразие клинического эффекта, что позволило сосредоточить внимание при последующих исследованиях именно на этой комбинации триоксазина и левомепромазина. Особенность собственно транквилизирующего эффекта I серии препарата в виде успокаивающего влияния на невротическую и неврозоподобную симптоматику, вне зависимости и без влияния на исходный фон стеничности больного, по-видимому, делает это соединение перспективным как средство выбора терапии из числа транквилизаторов. Важно отметить, что именно такое своеобразие клинического действия комбинации триоксазина и лево-



мепромазина можно было предполагать на основании сопоставления известного клинического и фармакологического действия их малых доз.

Таким образом, на примере комбинации триоксазина и левомепромазина видно расширение терапевтических возможностей транквилизаторов за счет создания комбинированных препаратов. При этом главной и определяющей комбинации препарат как психотропное средство сохраняется направленность его терапевтического действия на невротические расстройства. Именно это объединяет его, с точки зрения клинической практики, с основной группой транквилизаторов. Наряду с этим, выявленные характерные для основной группы транквилизаторов компоненты клинического действия при назначении изучавшейся комбинации препаратов повторяются лишь частично.

Широкого применения в медицинской практике комбинированные транквилизаторы не получили. Это объясняется, по-видимому, прежде всего стандартностью, строгой определенностью сочетаний доз веществ, входящих в состав препарата, что находится в противоречии с необходимостью индивидуального подбора доз для лечения каждого больного. Такая «индивидуальная комбинация», при наличии образующих комбинированный препарат ингредиентов, может составляться самим врачом с учетом особенностей клинического состояния и своеобразия действия каждого препарата.

Представленные данные о действии психотропных препаратов с подобным транквилизаторам действием показывают, что всех их объединяет достаточно выраженная психотропная активность, сходная по своему спектру с границами действия основных групп транквилизаторов. Эти препараты являются средством выбора терапии многих невротических, псевдозоподобных и других состояний, при которых наиболее полно проявляется лечебный эффект транквилизаторов, они не только увеличивают их число, но и значительно расширяют терапевтические возможности.

Оказавшиеся достаточно эффективными и упомянутые нейролептические препараты, и доксепин, и гидарин, а также ряд других препаратов, хотя и сохраняют общую с транквилизаторами направленность клинического дей-



ствия, во многом отличаются от них и не обладают всеми или хотя бы многими выявленными типичными для транквилизаторов показателями действия. В связи с этим отнесение рассмотренных препаратов к группе транквилизаторов, по-видимому, может носить условный характер. Наличие группы «других» транквилизаторов показывает также относительный характер разделения психотропных средств и наличие препаратов, занимающих промежуточное положение между их основными группами.



## ГЛАВА ВТОРАЯ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Для сравнительного изучения действия наиболее распространенных в медицинской практике транквилизаторов, обладающих характерным для всей исследуемой группы препаратов терапевтическим эффектом, нами было изучено 278 больных преимущественно с «пограничными» состояниями в процессе лечения мепробаматом (13 человек), триоксазином (18 человек), хлордиазепоксидом (67 человек), диазепамом (127 человек), оксазепамом (12 человек), нитразепамом (19 человек), тацитином (17 человек). Другие транквилизаторы получало 5 человек.

С учетом данных литературы и результатов собственных наблюдений, изучение действия транквилизаторов при «пограничных» состояниях было сосредоточено на анализе терапевтического эффекта у больных неврозами, патологическими развитиями личности, страдающих психопатией («ядерные» психопатии), а также неврозоподобными и психопатоподобными состояниями при различных соматических и психических заболеваниях. Такое подразделение «пограничных» состояний вытекает из наиболее распространенных в нашей стране представлений П. Б. Ганнушкина, Е. К. Краснушкина, О. В. Кербикова, Г. Е. Сухаревой и других исследователей о динамике невротических и психопатических расстройств. Оно позволяет изучить «пограничные» состояния (а следовательно, и действие препаратов) достаточно дифференцировано<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Более подробно этот вопрос анализируется в четвертой главе.



Для большинства больных, у которых исследовалось действие препаратов, была обычно характерна феноменологическая общность психопатологической симптоматики, отсутствие формальных признаков психического снижения, наличие, как правило, критического отношения к имеющимся расстройствам и известная психологическая «понятность» характера их переживаний.

У больных неврозами (26 человек) основное место в возникновении невротической реакции и состояния занимали психогенные воздействия, нарушавшие в той или иной степени адаптационные возможности личности.

Характерной особенностью расстройств у лиц с невротическим развитием личности (14 человек) являлось длительное и стойкое невротическое состояние, отличающееся полиморфизмом клинической картины и тенденцией к постепенному «вкрапливанию» невротической симптоматики в характерологические особенности. При этом, в отличие от неврозов, патологические симптомы воспринимались больным не всегда как чуждые и не свойственные их личности, а как, хотя и парциально, но определяющие характерологическое своеобразие. Обычно в формировании невротического развития личности важное место занимала не одно, а серия психотравмирующих обстоятельств, причем разрешение психогенного конфликта часто не способствовало улучшению состояния. Постепенно в переживаниях больных психогенная ситуация переставала занимать ведущее место, у них повышалась восприимчивость к различным ситуациям психического и физического напряжения. Невротическое развитие личности в 8 наблюдениях было продолжением невротического состояния, у 6 больных оно формировалось постепенно за счет «паславивающихся» психогенных воздействий. В этих случаях отмечалось усложнение структуры психопатологического состояния, устойчивость и незначительная изменчивость психического статуса на протяжении многих месяцев. Для больных психопатическим (патохарактерологическим) развитием личности (6 человек) типичным являлось наличие характерологических особенностей, появлявшихся и «заострявшихся» под воздействием длительных ситуационных воздействий, что приводило к возникновению выраженных приобретенных, так называемых «нажитых» психопатических черт личности.

Общим у больных с патологическими развитиями лич-



ности, в отличие от лиц, страдающих психопатиями, была большая динамическая изменчивость психопатологической симптоматики.

Больные психопатиями (58 человек) исследовались преимущественно в период декомпенсации состояния. У всех из них в большей мере, чем при других «пограничных» состояниях, выявлялись конституционально обусловленные патологические характеры и дисгармоничность свойств личности, подвергавшиеся декомпенсации под влиянием даже незначительных психогений. В отличие от других наблюдавшихся больных, патохарактерологическими в этих случаях являлись не отдельные черты характера, а весь склад психической деятельности. Психопатическая структура личности оставалась относительно постоянной для каждого больного, а ее динамика включала обычно состояния компенсации и декомпенсации.

Неврозоподобные и психопатоподобные состояния (наблюдавшиеся у 150 человек) изучались в процессе терапии транквилизаторами в трех группах. В первую группу отнесены больные, страдавшие сердечно-сосудистыми расстройствами (гипертоническая болезнь, последствия инфаркта миокарда), язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и рядом других заболеваний (67 человек). В структуре болезненных нарушений этой группы больных преобладали неврозоподобные функциональные расстройства, которые были взаимосвязаны с соматическим неблагополучием. Вторую группу составили больные, у которых неврозоподобные и психопатоподобные нарушения возникли в связи с органической патологией головного мозга — травматическими, инфекционными и интоксикационными расстройствами (51 больной). В третью группу вошли больные шизофренией с психопатоподобной и неврозоподобной симптоматикой, отмечавшейся либо в ходе становления ремиссии, либо преобладавшей во всем течении заболевания (32 больных).

У больных неврозами, патологическими развитиями личности и психопатиями, а также и при неврозо- и психопатоподобных состояниях, исследовались возможности воздействия транквилизаторов на гиперстенические, гипостенические, психастенические, истерические, реактивно-депрессивные расстройства, навязчивости, сенестопсихопондрию и нарушения сна.

Таким образом, для изучения действия транквилизато-



ров был отобран круг больных с широким охватом психопатологических расстройств преимущественно невротической структуры, позволявший всесторонне анализировать клиническую эффективность транквилизаторов.

Общая характеристика изучавшихся больных и методик терапии представлена в таблицах 6 и 7.

Как видно из приведенного распределения больных по группам, каждая из них включает различные диагностические случаи, формы и варианты, объединяемые близостью этиологических факторов и симптоматики, рассматриваемой прежде всего в рамках невротического «уровня» психопатологических проявлений.

Таблица 6

Распределение больных по диагностическим группам

№ группы	Диагнозы	Число больных
I	Неврозоподобные и психопатоподобные состояния при соматогениях, органическом поражении ЦНС и других заболеваниях	67
II	Психопатии и патологические развития личности	58
III	Неврозоподобные и психопатоподобные состояния при резидуальных явлениях травматического и инфекционного (интоксикационного) поражения ЦНС	51
IV	Психотические состояния у больных шизофренией и другими психозами	34
V	Псевдоневротические и псевдопсихопатические состояния у больных вялотекущей шизофренией и во время ремиссий у других больных шизофренией	32
VI	Неврозы и невротические развития личности	26
VII	Эпилепсия с большими и малыми судорожными припадками	10
	Всего	278



Таблица 7

Основная характеристика исследовавшихся больных  
(по диагностическим группам)

Изучавшиеся показатели		Диагностические группы							Всего
		I	II	III	IV	V	VI	VII	
Больных всего		67	58	51	34	32	26	10	278
Мужчин		30	31	32	14	19	14	1	141
Женщин		37	27	19	20	13	12	9	137
Возраст в момент исследования:	10—19 лет	—	6	3	3	2	1	—	15
	20—29 лет	6	16	6	6	19	5	2	60
	30—39 лет	6	10	16	6	4	7	1	50
	40—49 лет	25	11	16	5	5	4	3	69
	50—59 лет	17	12	8	6	—	5	3	51
	60 лет и старше	13	3	2	8	2	4	1	33
Предварительная терапия (учитывается ведущий препарат, давший эффект)*	нейролептики	2	5	5	10	8	2	—	32
	антидепрессанты	6	15	3	2	2	1	—	29
	мепробамат	3	2	3	—	—	2	—	10
	хлордиазепоксид	15	3	5	2	2	—	—	27
	диазепам	3	2	2	1	6	3	—	17
	нитразепам	—	—	—	—	1	—	—	1
	другие транквилизаторы	3	1	1	—	2	1	—	8
	другие препараты и методы	26	11	15	4	3	5	8	72

\*Учитываются больные, лечившиеся до проведения настоящего исследования



Изучавшиеся показатели		Диагностические группы							Всего
		I	II	III	IV	V	VI	VII	
Эффект предварительной терапии	хороший	4	3	1	1	1	1	2	13
	незначительно выраженный	15	12	18	6	10	1	4	66
Устойчивость эффекта предварительной терапии	до 1 месяца	1	—	—	—	—	1	1	3
	до 6 месяцев	1	1	—	—	—	—	—	2
	до 1 года	2	—	—	1	—	—	1	4
	до 2 лет	—	1	1	—	—	—	—	2
	свыше 2 лет	—	1	—	—	1	—	—	2
Назначавшийся препарат (здесь приводится число больных, получавших лишь 7 транквилизаторов в качестве основного терапевтического средства)	мепробамат	6	3	1	3	—	—	—	13
	триоксазин	5	6	3	—	2	2	—	18
	хлордиазепоксид	20	9	20	8	3	5	2	67
	диазепам	27	28	18	19	18	12	5	127
	оксазепам	1	5	3	0	1	1	1	12
	нитразепам	7	2	1	2	6	0	1	19
	тацитин	5	3	4	—	2	3	—	17
Способы введения препарата (учитывается ведущий способ терапии)	внутри	64	52	46	33	28	26	10	259
	в/м	2	1	2	—	2	—	—	7
	в/в	1	5	3	1	2	—	—	12



Продолжение

Изучавшиеся показатели		Диагностические группы							Всего
		I	II	III	IV	V	VI	VII	
Продолжительность терапевтического курса	до 10 дней	4	1	1	—	1	3	—	10
	до 1 месяца	20	24	13	9	14	9	2	91
	до 2 месяцев	34	25	26	17	13	12	6	133
	до 3 месяцев	4	4	8	6	4	1	1	28
	свыше 3 месяцев	5	4	3	2	—	1	1	16
Амбулаторная („поддерживающая“) терапия	не проводилась	14	21	12	14	12	8	4	85
	прерывистый метод	33	16	19	8	5	11	1	93
	непрерывный метод	20	21	20	12	15	7	5	100
Применявшиеся дозы*	малые	6	6	7	9	1	3	5	37
	средние	48	38	32	19	21	17	5	180
	большие	13	14	12	6	10	6	—	61

\*Применявшиеся среднесуточные дозы

	Дозы в мг		
	малые	средние	большие
мепробамат	200—800	800—2000	2000—3000
триоксазин	300—600	600—1200	1200—2100
хлордiazепоксид	5—20	20—50	50—80
дiazепам	2—8	8—20	20—40
оксазепам	10—25	25—50	50—80
нитразепам	5—20	20—40	40—60
тацитин	5—10	10—30	30—40



Продолжение

Изучавшиеся показатели		Диагностические группы							Всего
		I	II	III	IV	V	VI	VII	
Эффект терапии	хороший	40	29	32	8	10	22	6	147
	незначительно выра- женный	19	26	17	18	11	3	4	98
	отсутствие эффекта	8	3	2	8	11	1	—	33
Устойчивость терапев- тического эффекта (про- анализированы не все боль- ные, у которых было дос- тигнуто улучшение, у 78 больных катамнез по раз- ного рода причинам прос- ледить не удалось)	до 1 месяца	5	1	5	2	3	1	—	17
	до 6 месяцев	12	11	12	4	8	6	4	57
	до 1 года	23	22	18	10	6	12	3	94
	до 2 лет	10	3	1	1	2	3	—	20
	свыше 2 лет	1	7	1	—	—	3	—	12
Наличие выявленных психо-и соматогений, имев- ших значение в возникно- вании заболевания (у 57 больных, преимущественно шизофренией, психо-и со- матогении не выявлены)	наличие психогений	—	7	—	1	1	8	—	17
	наличие соматогений	35	17	39	22	10	—	6	129
	наличие психо-и со- матогений	24	17	11	2	2	18	1	70
Наличие выявленных психо-и соматогений к мо- менту окончания терапев- тического курса	наличие психогений	—	7	—	—	1	9	—	17
	наличие соматогений	35	18	39	14	10	3	6	125
	наличие психо-и сома- тогений	24	17	10	3	2	12	—	68

Продолжение

Изучавшиеся показатели

Диагностические группы



## Продолжение

Изучавшиеся показатели		Диагностические группы							Всего
		I	II	III	IV	V	VI	VII	
Давность заболевания к моменту начала терапии	до 10 дней	2	—	2	—	—	6	—	10
	до 1 месяца	11	17	55	5	3	9	1	51
	до 3 месяцев	19	12	8	—	3	3	1	46
	до 6 месяцев	9	8	8	4	5	4	2	40
	до 1 года	9	3	7	4	1	2	—	26
	до 3 лет	11	2	6	10	9	1	1	40
	до 5 лет	3	7	8	3	9	—	—	30
	до 10 лет	2	3	4	1	2	—	1	13
	свыше 10 лет	1	6	3	7	—	1	4	22
Психотерапия специально не приводилась		8	4	1	12	4	1	4	32
Психотерапия	рациональная	59	50	45	22	25	24	6	231
	рациональная и аутогенная тренировка	—	3	5	—	3	1	—	12
	рациональная и другие специальные методики	—	1	—	—	—	—	—	1
Привыкание к транквилизатору	психологическая зависимость	2	6	3	—	—	3	1	15
	наркоманическое пристрастие	—	—	—	—	—	—	—	—



Методика терапии и применявшиеся дозы изучавшихся препаратов существенно не отличались от общепринятых (таблица 7). Продолжительность терапевтического курса была строго индивидуальной, в среднем колебалась в пределах 1—1,5 месяцев непрерывного лечения. При необходимости последующей амбулаторной («поддерживающей») терапии транквилизаторы обычно назначались в минимально подобранной дозе, способствующей закреплению результата курсового лечения. В ходе исследования была разработана и применялась методика прерывистого назначения транквилизаторов после проведенного курса лечения. Она заключалась в том, что на основании выясненной во время курсовой терапии индивидуальной чувствительности больного к препарату, подобранной разовой дозы, а также установленного психотерапевтического сопровождения терапевтического эффекта, больному рекомендовалось при ожидании дезадаптирующих ситуаций (профилактически) или при их наступлении временно, на несколько дней (в пределах 2 недель), возобновлять прием транквилизатора. Учитывая преимущественно больных неврозами, психопатиями, неврозоподобными и психопатоподобными расстройствами, которым назначались транквилизаторы при дезадаптации их состояния, такая методика была оправдана, исходя из понимания существа возможностей медикаментозного лечения этой группы больных.

Все изучавшиеся больные, как в стационаре, так и в амбулаторных условиях, подвергались тщательному соматическому и неврологическому обследованию. В случае необходимости для этого привлекались консультанты терапевты и невропатологи, а также проводились различные клинические анализы и функциональные пробы.

При отборе больных для лечения и в процессе проведения сравнительного изучения действия транквилизаторов соблюдались, как правило, следующие условия:

1. Для терапии отбирались больные с выраженными невротическими, психопатическими, неврозоподобными и психопатоподобными расстройствами, клиническая трактовка которых, с учетом избранных критериев оценки состояния, обычно не вызывала сомнений.

2. У всех больных состояние обычно оценивалось трижды (три дня подряд) до назначения препарата с целью уточнения и «усреднения» фонового характера



психопатологических расстройств. Полученный «средний фон» сравнивался в последующем с динамикой состояния в процессе терапии. При оценке клинического действия транквилизаторов учитывались все субъективные и объективные данные (кроме клинического анализа — сестринские наблюдения, специальный расспрос родственников больного, соседей по палате и т. д.).

3. Дозы препарата назначались, как правило, с учетом веса больного и рассчитывались в мг/кг веса. При этом в первый день лечения в среднем назначалась общепринятая максимальная начальная доза. Наращивание доз каждого препарата велось обычно стандартно-ежедневно или один раз в два дня до получения отчетливого терапевтического эффекта, возникновения выраженных осложнений или достижения максимальных доз.

4. Препараты назначались внутрь в таблетках два-три раза в день спустя 15—30 минут после завтрака, обеда и ужина или вводились внутривенно или внутримышечно.

5. Комбинированная терапия с психотропными средствами, а также назначение других медикаментов у большинства больных исключались.

При этом, как следует из таблицы 7, 188 человек получало только один исследуемый препарат; 34 — в связи с лечебной необходимостью он назначался в комбинации с другими психотропными препаратами; 56 — в комплексе с различными психотропными медикаментами (дегидратационная терапия и т. д.). Во всех этих случаях ведущим, курсовым препаратом являлся изучаемый транквилизатор, другие средства назначались в качестве временной дополнительной терапии.

В случае предварительно проводимого лечения перед назначением изучаемого препарата делался перерыв не менее чем на 3 дня.

6. С большинством больных врачами проводились разъяснительные беседы, направленные на предупреждение возможных ятрогенных воздействий, привлечение волевой активности самого больного к борьбе с болезненными расстройствами и осознанию психогенных влияний, сыгравших ту или иную роль в возникновении заболевания. Специальные методы психотерапии, учитывая специфическую направленность исследования, у большинства больных не применялись.

7. Оценка состояния в процессе терапии обязательно



производилась на третий день лечения, в интервалах между 12—14 днями (условно — 10 день терапии), в последующем — по мере изменения в состоянии и в конце курса терапии. В случае отсутствия заметного эффекта в течение 2 недель (12—14 день) терапия заканчивалась и больной переводился (спустя 3 дня после отмены препарата) на лечение другими средствами.

### МНОГОМЕРНЫЙ («МНОГОВЕКТОРНЫЙ») АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Для унификации получаемых данных об эффективности транквилизаторов в ходе исследования была разработана и применена система многомерного, так называемого многовекторного анализа клинического действия психотропных препаратов транквилизирующего типа.

Как известно, попытки объективной оценки клинического действия психотропных средств занимают в последнее время большое место при исследованиях новых препаратов. В опубликованном в 1968 году С. Г. Зайцевым достаточно полном критическом обзоре литературы, посвященном количественной оценке психопатологических расстройств в современной психофармакологии, приводятся основные направления, по которым исследователи пытаются оценивать состояние больного и его изменение под действием препаратов. Они существенно не изменились и в последних исследованиях, проводимых, в частности, и отечественными авторами (Р. А. Андресния с соавторами; С. Г. Зайцев, В. В. Громова и др.; Б. В. Иовлев, М. М. Кабанов и др.; Н. П. Лежепекова; И. Н. Михайленко, Ю. Л. Нуллер и др.).

По существу все пути объективизации оценки психопатологических нарушений определяются попытками различных модификаций их градуирования (составление «шкал суждения») и оценки как до начала, так и в процессе терапии. При этом получаемым данным авторы придают различное значение — от ведущего и самостоятельного в исследовании психопатологического расстройства (вплоть до постановки диагноза) и его терапевтической динамики (Cattell, 1957; Hamburg с соавторами, 1958; Goldberg с соавторами, 1966 и др.) до сугубо вспомогательного и несущественного по сравнению с традиционным клиническим анализом (Haskovec, 1957;

Lin  
ми,  
«ци  
пр  
ност  
нар  
нич  
В с  
спод  
гара  
врач  
тич  
ской  
рии  
нии  
к «ч  
ции  
фено  
(Gar  
лиза  
пия  
на к  
Н  
рии  
ми с  
комп  
тивн  
ся у  
псих  
сится  
псих  
стат  
получ  
полне  
дочит  
ципл  
необх  
за дей  
Ук  
нами  
препа  
ния и  
шкаль



Lindemann, Felsing, 1961; Elkes, 1962; Logg с соавторами, 1963 и др.). Основные недостатки, присущие попыткам «цифрового учета» психопатологических расстройств в процессе терапии, определяются прежде всего ограниченностью и скудностью специфических психопатологических нарушений и спорностью в связи с этим понимания клинической выраженности отдельных синдромов и симптомов. В связи с этим исследователи отмечают элементы «импрессионизма» при психиатрическом обследовании, когда нет гарантий, что наблюдая одни и те же явления, различные врачи одинаково их понимают, оценивают, а также идентично выражают в связи с запутанностью психиатрической терминологии. Этот недостаток современной психиатрии несколько сглаживается и устраняется при применении «шкал суждения», в которых исследователи стремятся к «четкому определению единицы наблюдения и детализации свойств, которыми должен обладать поведенческий феномен для зачисления его в ту или иную рубрику» (Gardner, 1954). Выбор «единицы наблюдения» и «детализация свойств феномена» остаются камнем преткновения для объективного суждения, поскольку основываются на клинических суждениях автора.

На современном этапе развития клинической психиатрии нам не представляется возможным заменить «шкалами суждения» традиционный клинический анализ с его комплексной, суммарной, динамической, иногда и интуитивной (интуиция в данном случае строится на имеющихся у врача знаниях и опыте) оценкой индивидуального психического состояния больного. Прежде всего это относится к весьма сомнительной возможности постановки психиатрического диагноза при помощи механистического статистического манипулирования оценочными баллами, получаемыми по шкалам. Однако применение шкал в дополнение к клиническому методу может позволить упорядочить мышление исследователей, сделав его более дисциплинированным и последовательным, что совершенно необходимо для сравнительного унифицированного анализа действия психотропных препаратов.

Указанные соображения легли в основу предпринятой нами попытки объективизации действия психотропных препаратов транквилизирующего типа с целью проведения их сравнительного анализа. При этом градуированные шкалы суждения о психическом состоянии больного учи-



ывались в качестве, хотя и основной, но лишь части общей системы оценки. При разработке методики многовекторного анализа последовательно ставились различные задачи. Вначале необходимо было на основании «первичных» клинических исследований транквилизаторов и данных литературы выявить основные, по возможности специфические показатели клинического действия транквилизаторов. Затем требовалось дать логически понятные критерии оценки ведущих показателей действия транквилизаторов и, исходя из них, провести градуировку психопатологических, а также других (соматических, неврологических) расстройств, изменяющихся под действием транквилизаторов с целью составления «шкалы суждения». В заключении разрабатывались и апробировались технические вопросы исследования, изображения (графического) и учета динамики выявленных показателей действия транквилизаторов. Таким образом, многовекторный анализ, наряду с прикладным значением для выполнения основных задач исследования, представлял на протяжении всей работы особую исследовательскую тему. Ее решение было непосредственно связано с разработкой общих вопросов клинической психофармакологии транквилизаторов.

Для составления градации по степени выраженности основных показателей клинического действия транквилизаторов необходимо было избрать критерии, характеризующие прогрессивность каждого состояния или вида действия препарата, и, пользуясь ими, описать основные возможные степени их выраженности. Иными словами, требовалось составить обоснованную градуированную шкалу показателей клинической активности транквилизаторов.

В клинической практике, оценивая состояние больного в целом или говоря о выраженности отдельных синдромов, как известно, наиболее часто употребляется трехбалльная градация: легкие расстройства, нарушения средней тяжести, тяжелое состояние. Учитывая приведенные выше соображения о том, что любая оценочная шкала состояния больного в психиатрии имеет лишь вспомогательное значение и помогает врачу систематизировать свои суждения, мы решили не нарушать распространенной традиции и при разработке оценочной шкалы пользовались четырехбалльным выражением степени того или иного расстройства



(отсутствие патологии — 0, легкая степень — 1, средняя — 2, тяжелая — 3).

Особого внимания требует принцип понимания нулевой степени выраженности показателей клинического действия транквилизаторов, учитывая их преимущественное воздействие на невротические и психопатические нарушения. (При аналогичной задаче в отношении продуктивных психопатологических расстройств полное отсутствие, например, бреда, галлюцинаций, автоматизмов служит надежной гарантией для нулевой, т. е. отрицательной оценки степени их выраженности). Исходя из этого, об отсутствии невротических расстройств при оценке состояния больного (нулевая оценка, норма показателя), мы судили на основании сопоставления оцениваемого состояния с доболезненным, принимаемым за относительную норму. Так, например, заключение об отсутствии у больного повышенной раздражительности и истощаемости делалось на основании их идентичности с состоянием до заболевания, нулевая оценка различных расстройств ночного сна определялась, исходя из отсутствия изменений характера сна по сравнению с обычным (доблезненным) состоянием больного и т. д.

Таким образом, отсутствие того или иного расстройства может рассматриваться не как абстрактная норма, а как состояние до болезни, которое не требовало терапевтического вмешательства. При таком характере позитивного определения наличия выделенных для изучения активности транквилизаторов показателей их клинического действия большое значение приходилось уделять вопросу о начале заболевания, включая самые первые, принципиальные его проявления. Прежде чем начать детальную оценку состояния больного по шкале, требовалось с достаточной четкостью ответить на вопрос, есть ли болезнь (декомпенсация состояния) или нет, и если она имеется, то когда началась. Как известно, в психиатрической практике, в том числе и в «пограничной» психиатрии, эти вопросы в ряде случаев решаются с большими трудностями. Для более обоснованного ответа на них привлекался клинический анализ всех сторон динамики характера больного, начала проявлений и прогрессивности психопатологических нарушений и т. д. Диагностически спорные случаи, учитывая специфические исследовательские цели, из анализа исключались.



Изложенный порядок рассуждений показывает неразрывную связь общей клинической оценки состояния и более частного анализа отдельных его проявлений.

При оценке критериев для рассмотрения степени выраженности психопатологических расстройств учитывались прежде всего два достаточно универсальных для них показателя: степень интенсивности и постоянства. С этой точки зрения оценивалась и описывалась тяжесть нарушений, на которые в первую очередь распространяется терапевтическое действие транквилизаторов. Пользуясь этими критериями в качестве своеобразной шкалы, психопатологические нарушения и показатели действия, характерные для клинического действия транквилизаторов (таблица 1.), детализированы и описаны по нарастающей («наслаивающейся») степени выраженности<sup>1</sup>. В результате получилась описательная градуированная шкала, являющаяся глоссарием, рассчитанным на оценку выявленных основных для транквилизаторов показателей клинической активности.

#### ОЦЕНОЧНАЯ ШКАЛА ВЫРАЖЕННОСТИ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Принцип и порядок составления представляемой шкалы требуют специальных пояснений, без которых понимание их обоснования было бы затруднено.

Учитывая динамику психопатологических расстройств (симптомов, синдромов), в известной мере можно считать, что имеется своеобразный переход количественных нарушений в качественные сдвиги, которые и определяют степень выраженности (этап, балл) расстройства. Именно эти качественные сдвиги мы пытались при составлении шкалы уловить и проследить в динамике различных психопатологических феноменов, редуцировавшихся в процессе терапии транквилизаторами. По существу эта динамика является характеристикой клинического выражения

<sup>1</sup> Седативное и активирующее влияние, в отличие от других показателей клинической активности транквилизаторов, оценивается не от 0 до 3, а двумя баллами — 0 — отсутствием эффекта и 1 — наличием эффекта. Это связано с трудностью дифференциации этих по существу комплексных показателей и незначительностью степени их выраженности.



патологических нарушений, приобретающих по мере усиления или снижения интенсивности различные качества. Помимо чисто психопатологической (в известной мере статической) оценки состояния, учитывающей как субъективные переживания больного, так и своеобразие его поведения, в каждом из разделов шкалы рассмотрена возможная взаимосвязь рассматриваемого показателя с другими.

При известных сложностях в выяснении принадлежности того или иного психопатологического нарушения (симптома) к кругу расстройств, рассматриваемых в рамках различных синдромов, мы стремились их оценивать в каждом из состояний. Этим объясняются некоторые повторения в описании психопатологических нарушений, относимых к нескольким различным показателям действия транквилизаторов. Так, например, при повышенной истощаемости и психастении, как правило, имеется выраженная в той или иной степени субдепрессивная симптоматика, входящая в структуру синдрома не в качестве основного (как при нарушениях, рассматриваемых в рамках депрессивных расстройств), а в роли дополнительного психопатологического нарушения. В связи с этим (и при учете соответствующих акцентов значимости) депрессивные расстройства анализируются нами при собственно депрессивных нарушениях, повышенной истощаемости и психастении.

В предлагаемой схеме (шкале) выраженности психических нарушений учитывалось замечание М. Я. Серейского (1939) о том, что в клинической психиатрии не может быть статистики, оторванной от клиники и оперирующей большими цифрами. Оценивать отдельные показатели состояния под действием транквилизаторов оказалось практически возможным не изолированно, а лишь исходя из целостной оценки, каждый раз делая акцент на рассматриваемом показателе действия препарата. По существу возникала необходимость всякий раз оценивать общее состояние, в котором требовалось искусственно выделять и проследить изменения интенсивности ведущего, стержневого показателя. Так, например, в практически трудно расчленимой симптоматике повышенной раздражительности и истощаемости, характерные для раздражительной слабости нарушения рассматриваются раздельно.



С учетом данных литературы и предварительного терапевтического опыта в описании различных степеней выраженности расстройств, изменяющихся при лечении, учитывались показатели, характерные для действия препаратов. Благодаря этому, у большинства больных удавалось проводить достаточно конкретную оценку сравниваемых психопатологических феноменов. (В ряде случаев в связи с этим нарушалась последовательность при описании симптомов, что оправдывалось задачами учета возможного терапевтического патоморфоза, а не просто выраженности психопатологических расстройств). Например, при «разложении» по степеням выраженности навязчивых и сенесто-ипохондрических расстройств, наряду с другими их характеристиками, в качестве ведущего показателя избрана аффективная насыщенность переживаний больного. Описание этих нарушений приведено именно с этой точки зрения, так как предварительный опыт давал представление о том, что транквилизаторы в первую очередь снижают «эмоциональное сопровождение» навязчивых, сенестопатических и ипохондрических переживаний и от его наличия в структуре синдрома во многом зависит терапевтический успех. Этот же пример наглядно иллюстрирует специфическую направленность предлагаемой шкалы на оценку психопатологических расстройств невротической структуры, в частности навязчивостей у больных неврозами, психопатиями и близкими к ним расстройствами. Как известно, при навязчивых состояниях у больных шизофренией избранный принцип оценки степени аффективной насыщенности переживаний не отражает сути улучшения. При усилении актуальности для больного навязчивостей, его состояние обычно ухудшается и это совсем не свидетельствует о благоприятном показателе терапевтических возможностей.

При градировании по степени выраженности судорожных расстройств прежде всего учитывались основные формы припадков (психические пароксизмы, малые, большие), а также их частота. Естественно, характер припадка далеко не всегда определяет степень прогрессивности эпилепсии и интенсивность пароксизмальных расстройств. Тем не менее, для целей определения терапевтической значимости транквилизаторов в качестве противосудорожных средств такая градация в рамках настоящего исследования представляется вполне оправданной и доступной.

При о  
транкви  
рожи  
ние в  
сти па  
и срав  
учитыв  
следов  
ров на  
выдел  
действи

Сп  
браши  
заторо  
наруш  
регуля  
одним  
Литер  
границ  
ским  
чаются  
Учитыв  
тивны  
вания  
транкви  
ставля  
пень  
шений  
сизмо  
учитыв  
ствова  
вегетат  
туре  
со сто  
варен  
кризо  
систем

Ка  
ные  
ских  
эффе  
стики  
схема



При специальном анализе противосудорожного действия транквилизаторов (так же как и различных противосудорожных препаратов) требуется не комплексное объединение в один показатель характера, частоты и интенсивности пароксизмов, а их дифференцированное выделение и сравнительный анализ. Это замечание относится ко всем учитываемым показателям. При более узких задачах исследования (например: «Анализ влияния транквилизаторов на связчивости, ... на сенестопатии» и т. д.) возможно выделение более узких, но и более точных показателей действия препарата.

Специального обсуждения заслуживают критерии, избранные для оценки вегетотропного действия транквилизаторов и описание степеней выраженности вегетативных нарушений. Как известно, расстройства вегетативной регуляции у «пограничных» больных нередко являются одним из наиболее объективных признаков заболевания. Литературные данные в отношении классификации и разграничения вегетативной патологии, как по патогенетическим факторам, так и по клиническим проявлениям, отличаются, как известно, значительной разпоречивостью. Учитывая отсутствие единых подходов к оценкам вегетативных дисфункций и исходя из основных целей исследования, при определении динамики в процессе лечения транквилизаторами вегетативных расстройств нам представлялось целесообразным анализировать течение, степень генерализации и интенсивность вегетативных нарушений. При характеристике течения вегетативных пароксизмов (и непароксизмальных вегетативных дисфункций) учитывались особенности развития и длительность существования вегетативных расстройств. К генерализованным вегетативным нарушениям отнесены пароксизмы, в структуре которых одновременно имелись симптомы нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхания, пищеварения, терморегуляции. Симптоматика парциальных кризов ограничивалась расстройством функции отдельной системы.

Как генерализованные, так и парциальные вегетативные нарушения отличались по интенсивности клинических проявлений, что в значительной мере определяло эффективность терапии. Для сравнительной характеристики степени вегетативных нарушений использовалась схема оценки их выраженности, разработанная совместно



с Э. П. Флейсом и В. Н. Прокудиным (1970). При этом учитывались, главным образом, данные, полученные клиническим наблюдением. Ставя целью исследования не выяснение общего действия транквилизаторов, а специальный, «узкий» анализ их влияния на различные звенья вегетативной патологии, необходимо провести дополнительный анализ, разбив объединяемые нами критерии на отдельные показатели. В этом случае специально в рамках вегетотропного действия транквилизаторов могли бы рассматриваться некоторые стандартизованные лабораторные данные, которые в настоящем исследовании специально не учтены. При определении вегетативных нарушений мы пользовались главным образом термином «вегетативная дисфункция», предложенным Н. К. Боголеповым (1954), как суммарным определением функциональных вегетативных расстройств.

Вполне возможно, что ряд исследователей может не согласиться с описаниями отдельных степеней выраженности рассматриваемых показателей состояния больных, считая, что они субъективны и отражают авторские взгляды на характеристику того или иного психопатологического проявления. При современном уровне развития психопатологии, наличии различных направлений в понимании как сущности, так и терминологического определения психических нарушений, спорность ряда приведенных описаний нам представляется допустимой. Она играла бы принципиальную и решающую роль в случае попыток постановки на основании наличия или отсутствия того или иного симптома или их групп и описываемых степеней выраженности имеющихся нарушений, диагноза заболевания или его формы и варианта. Исходя же из поставленных конкретных задач, имеющих конечной целью сопоставление действия различных препаратов, наличие возможных несогласий оппонентов с клинической трактовкой описываемых психопатологических расстройств не имеет решающего характера. Предположим, ряд исследователей, считающих невозможным объединять и описывать сенестопатические и гипохондрические расстройства (в наших наблюдениях значительная роль в их объединении принадлежит выявленной при предварительном исследовании схожести терапевтического воздействия на них транквилизаторов) или убежденных в том, что гипохондрия должна рассматриваться только в рамках своеобраз-

раз  
дие  
дол  
спн  
ния  
Одв  
вия  
щей  
При  
дела  
жен  
зара  
расс  
И  
ваем  
ческ  
чест  
ски

О  
ства  
и аф  
образ  
О  
насы  
нены  
1 -  
переу  
стей,  
стройс  
няя па  
Ок  
в это  
стремл  
По  
виться  
эмоцио  
ции. И  
шествов  
лению  
состоян



разных бредовых расстройств, в связи с чем ее прогрессивность (а следовательно, и степень выраженности) должна толковаться с позиций усложнения бредового синдрома, окажутся, как покажут дальнейшие исследования, правы и в настоящей работе допущены ошибки. Однако эти ошибки будут повторяться при оценке действия всех препаратов и, следовательно, не сыграют решающей роли в сравнительной характеристике их действия. При строгом подходе к полученным результатам можно делать заключение о том, что характер и степень выраженности действия одного транквилизатора в отношении заранее оговоренных и описанных психонатологических расстройств одни, а другого транквилизатора — другие.

Без твердой унификации и стандартизации рассматриваемых явлений, иногда даже в ущерб точностям клинических описаний и учету различных точек зрения, количественный учет действия препаратов был бы практически невозможен.

## ОЦЕНОЧНАЯ ШКАЛА

### І. Эмоциональная возбудимость и аффективная насыщенность переживаний (включая тревогу и страх)

**Основные критерии оценки:** степень выраженности и постоянства эмоциональной возбудимости (в том числе тревоги и страха) и аффективной насыщенности переживаний больного, главным образом невротического характера.

0 — Эмоциональная возбудимость больного и аффективная насыщенность различных его переживаний практически не изменены по сравнению с состоянием до заболевания.

1 — Периодически в связи с конфликтной ситуацией, после переутомления, а также при появлении или усилении навязчивостей, сенесто-ипохондрических и других невротических расстройств отмечаются не свойственная ранее повышенная «внутренняя напряженность» и тревожное настроение.

Окружающие чаще всего обращают внимание на появление в этот период беспокойного выражения лица, в одних случаях — стремления к излишней активности, в других — апатии.

Понимая необычность состояния, больные пытаются «справиться с собой», при стремлении к нормализации изменившегося эмоционального «фона» обычно возникают вегетативные дисфункции. Исчезновение или преодоление реактивной ситуации, предшествовавшей возникновению эмоционального возбуждения и усилению интенсивности невротических расстройств, быстро улучшает состояние.



Указанные расстройства могут наблюдаться при широком круге «пограничных» состояний.

Отдых, психотерапия значительно улучшают состояние. Трудоспособность практически не изменена.

2 — Постоянно имеется тревожная настроенность и раздражение, не свойственные больному до заболевания и непосредственно не связанные с утомлением и конфликтной ситуацией. Под влиянием психотравмирующих обстоятельств или при их ожидании тревожное беспокойство и раздражение усиливаются, при этом нередко обращает внимание диссоциация между незначительной актуальностью причин, вызвавших реакцию больного, и выраженностью и стойкостью эмоциональных расстройств. Как правило, тревожно-беспокойное настроение сопровождается «внутренней напряженностью», необоснованными опасениями, тревожным предчувствием, повышенной моторной заторможенностью или, наоборот, — активностью (при этом обычно наблюдается суетливость). Характер изменившегося настроения практически отражается на всех мыслях больного, которые приобретают тревожную окраску. При появлении обострений состояния тревожное настроение сменяется явным беспокойством, значительной раздражительностью, эмоциональной взрывчатостью, нередко злобностью, крикливостью, иногда — растерянностью и безотчетным неопределенным страхом, сопровождающимся двигательным беспокойством или некоторой заторможенностью. Этим состояниям, как правило, сопутствуют значительные вегетативные нарушения. Исчезновение или преодоление реактивной ситуации и уменьшение интенсивности навязчивых и других болезненных расстройств, сыгравших роль в возникновении обострения состояния, не всегда быстро снижает имеющуюся эмоциональную напряженность.

Указанные расстройства могут наблюдаться при различных «пограничных» состояниях.

Отдых, психотерапия незначительно улучшают состояние. Трудоспособность снижена прежде всего из-за повышенной раздражительности, возбудимости и возникающих в связи с этим конфликтов.

3 — Относительно продолжительное время имеется стойкая тревога с растерянностью, иногда двигательным беспокойством или заторможенностью, страхом (чаще всего смерти), выраженными вегетативными расстройствами.

Указанная симптоматика может возникать в качестве реактивного состояния при крайне ранимых больного, особенно внезапных психотравмирующих ситуациях, вырастать из менее выраженных («фоновых») проявлений эмоциональной возбудимости, а также являться выражением высшей степени аффективной насыщенности различных невротических и невротоподобных переживаний, носящих чувственный, иногда витальный характер.

Перечисленные расстройства могут наблюдаться как при различных «пограничных» состояниях, так и при психотических нарушениях.

На высоте состояния больные не критичны, в ряде случаев наблюдается сужение сознания. Психотерапия, как правило, не приносит облегчения состояния, трудовая деятельность в момент пароксизма страха невозможна.

Осн  
ства ра  
ливост  
0 —  
нием до  
1 —  
женност  
несдерж  
кая». У  
вызыва  
Зам  
сти не с  
никающ  
иногда  
справля  
Пере  
вышеп  
Боль  
тер свое  
лучше. Т  
чаев — н  
2 — Ч  
пряженн  
жанност  
длительн  
особенно  
дейтельн  
Внеп  
дражают  
ливыми,  
«испорти  
Переч  
шенной  
с затрудн  
Больн  
приносит  
снижена.  
3 — Ст  
дражитель  
вспышки  
ные долго  
Больн  
дотачиваю  
выполнять  
в своей де  
готовыми  
Указан  
перстениче  
тивными р  
Понима  
ния, как п  
дения крит



## II. Повышенная раздражительность

Основные критерии оценки: степень выраженности и постоянства раздражительности, «внутренней напряженности», нетерпеливости, несдержанности.

0 — Раздражительность не изменена по сравнению с состоянием до заболевания.

1 — Не отмечавшаяся ранее, непостоянная «внутренняя напряженность», недовольство собой и окружающими, нетерпеливость, несдержанность, своеобразная усталость, которая «не ищет покоя». Указанные расстройства появляются в ситуациях, ранее не вызывавших никаких нарушений.

Заметных внешних признаков повышенной раздражительности не отмечается, хотя окружающие обращают внимание на возникающие временами напряженность, некоторую суетливость, иногда появляющуюся вспыльчивость, с которой, однако, больные справляются.

Перечисленные расстройства, как правило, сочетаются с повышенной истощаемостью и нарушениями сна.

Больные полностью осознают необычный, болезненный характер своего состояния, после отдыха чувствуют себя значительно лучше. Трудоспособность практически не изменена, в ряде случаев — несколько снижена.

2 — Часто возникающие, почти постоянные «внутренняя напряженность», раздражительность, не свойственная ранее несдержанность и вспыльчивость, затруднения при необходимости длительного сосредоточения внимания. Перечисленные нарушения особенно усиливаются при быстром переключении с одного вида деятельности на другой.

Внешне больные напряжены, легко «выходят из себя», раздражаются при несогласии с ними, становятся крайне нетерпеливыми, окружающие обращают внимание на их изменившийся, «испортившийся» характер.

Перечисленные расстройства, как правило, сочетаются с повышенной истощаемостью и нарушениями ночного сна, особенно с затруднением засыпания.

Больные понимают болезненность своего состояния. Отдых приносит лишь незначительное улучшение. Трудоспособность снижена.

3 — Стойкая, постоянная напряженность и беспокойство, раздражительность, несдержанность, гиперестезия, продолжительные вспышки гнева с криком и многоречивостью, после которых больные долго не могут успокоиться, суетливость.

Больные постоянно возбуждены, взволнованы, с трудом сосредотачиваются на одном деле, в связи с чем по существу не могут выполнять конкретных поручений, беспокойно-беспорядочны в своей деятельности, легко конфликтуют, становятся злобными, готовыми к агрессии, несколько растеряны.

Указанные расстройства сочетаются с крайней степенью гиперстенических нарушений, повышенной истощаемостью, аффективными расстройствами, нарушениями сна.

Понимание больными болезненного характера своего состояния, как правило, сохраняется, хотя на высоте приступов возбуждения критика к своему поведению может отсутствовать. Продук-



тивная деятельность значительно снижена, практически больные не работоспособны.

### III. Повышенная истощаемость

**Основные критерии оценки:** степень выраженности и постоянства астенической симптоматики и снижения работоспособности.

0 — Физическая и психическая утомляемость не изменены по сравнению с состоянием до заболевания.

1 — Периодически возникающие, не отмечавшиеся ранее непостоянная слабость, быстрая утомляемость, затруднения при физической и умственной нагрузке, вялость и сонливость, появляющиеся обычно во второй половине дня.

Заметных постоянных внешних признаков повышенной истощаемости не отмечается, однако иногда может обращать внимание не свойственное ранее снижение активного интереса к окружающему, некоторая замкнутость.

Перечисленные расстройства, как правило, сочетаются с повышенной раздражительностью и расстройствами ночного сна.

Больные полностью осознают необычный, болезненный характер своего состояния, после отдыха чувствуют себя значительно лучше. Трудоспособность практически не изменена, в ряде случаев — несколько снижена.

2 — Часто возникающие, почти постоянные слабость, вялость, повышенная утомляемость и сонливость даже при привычной физической и умственной нагрузке, особенно к концу дня, невозможность в связи с этим напряженной работы. Отмечается значительное усиление утомляемости при необходимости быстро переключаться с одного вида деятельности на другой. Появляется неудовлетворенность, неуверенность в своих силах и возможностях.

Больные стараются заниматься только своим «узким» делом, боятся новых заданий, которые всегда кажутся сверхтрудными, обычно замкнуты, сосредоточены, резки и раздражительны с окружающими.

Указанные нарушения обычно сочетаются с повышенной раздражительностью, психастеническими и депрессивными расстройствами, ухудшением ночного сна, не приносящим утренней свежести.

Больные понимают болезненность своего состояния, отдых способствует лишь незначительному улучшению. Трудоспособность снижена.

3 — Выраженная постоянная слабость и усталость, у ряда больных крайняя степень нервного и физического истощения, практически не зависящего от нагрузки. Любая, даже незначительная работа усугубляет состояние, интерес к какой-либо продуктивной деятельности понижен из-за боязни не справиться с ней. Обычно больные легко ранимы, внушаемы, угрюмы. Имеется сонливость, ночной сон не глубокий и не приносящий облегчения состояния.

Больные, как правило, постоянно вялы, адинамичны, в ряде случаев не встают с постели, говорят тихим голосом, капризны, раздражительны, временами гневливы.

Состояние истощаемости сочетается с повышенной раздражи-



тельностью, посящей обычно характер кратковременных вспышек гнева и столкновений с окружающими, после чего нервное и физическое бессилие углубляется. Наряду с повышенной истощаемостью и раздражительностью, часто имеются депрессивные переживания, навязчивости, сенестопатические и психоневротические расстройства.

Понимание больными болезненного характера своего состояния, как правило, сохраняется, труд возможен лишь в особых условиях.

#### IV. Психастенические расстройства

Основные критерии оценки: степень выраженности и постоянства нерешительности, робости, неуверенности в своих действиях, сензитивности.

0 — Психастенические черты не изменены по сравнению с состоянием до заболевания.

1 — Временами появляется не свойственная ранее нерешительность, робость, неуверенность, чувствительность к обидам. Заметных внешних признаков психастенических нарушений, как правило, не отмечается. В редких случаях обращает внимание не свойственная ранее задумчивость, застенчивость, частые сомнения, повышенная обидчивость.

Указанные нарушения сочетаются с повышенной истощаемостью, эпизодическими элементарными навязчивостями.

Больные полностью осознают необычный характер своего состояния, после отдыха чувствуют себя значительно лучше. Трудоспособность практически не изменена.

2 — Часто возникающие, почти постоянные нерешительность, застенчивость, стремление к самоанализу, сомнения в правильности умозаключений и поступков.

Больные нерешительны, замкнуты, иногда напряжены, тревожны.

Наряду с психастеническими расстройствами в ряде случаев имеются астенические нарушения, навязчивые мысли и действия.

Больные понимают болезненность своего состояния. Отдых приносит лишь незначительное улучшение. Трудоспособность снижена.

3 — Постоянно выраженная неуверенность, нерешительность, застенчивость, робость, тревожно-мнительное настроение достигают крайней степени, свои решения, действия, поступки больным кажутся недостаточно ясными и точными, имеются мучающие «мыслительная жвачка» и ощущение собственной неполноценности.

Больные депрессивны, бездеятельны, тревожны, крайне мнительны, малообщительны, во всех поступках проявляется неуверенность, нерешительность.

Помимо психастенических нарушений, обычно имеются навязчивости, сенесто-ипохондрические и астенические расстройства.

Понимание больными болезненного характера своего состояния, как правило, сохранено. Продуктивная деятельность значительно снижена, практически больные не трудоспособны.



## V. Депрессивные расстройства

Основные критерии оценки: степень выраженности и постоянства снижения настроения (гипотимия), моторной и интеллектуальной заторможенности.

0 — Изменений по сравнению с обычным для больного настроением нет.

1 — Не отмечавшиеся ранее, возникающие временами пониженное настроение, чувство грусти, тоскливость, отсутствие бодрости, необычно длительная сосредоточенность на беспокоящей теме.

Указанные расстройства, как правило, возникают и поддерживаются незначительными психотравмирующими обстоятельствами, ранее не вызывавшими изменения настроения, однако они могут появляться и без видимой внешней причины.

Незначительно выраженные внешние признаки снижения настроения обычно не замечаются окружающими, больным удается скрывать свое состояние. При внимательном наблюдении иногда отмечается выражение печали на лице, некоторое однообразие и вялость движений.

Указанные расстройства обычно сочетаются с астеническими нарушениями и ухудшением ночного сна.

Больные понимают необычный характер своего состояния, после отдыха чувствуют себя значительно лучше, хороший эффект оказывает психотерапия. Трудоспособность практически не изменена, в ряде случаев — несколько снижена.

2 — Почти постоянно пониженное настроение, тоска, грусть, недоступность утешения, сосредоточенность на узком круге представлений, пессимистическое отношение к настоящему и будущему, потеря способности радоваться. По временам может появляться характерное ощущение «тоски в груди». Пониженное настроение связано с психотравмирующей обстановкой (в этих случаях оно особенно стойко) или возникает вне связи с психогенными причинами.

Внешне обращает внимание тоскливое или угрюмое выражение лица, возможна слезливость, моторная заторможенность. Больные, как правило, не пытаются скрывать своего состояния, однако и при желании диссимулировать — это им обычно не удается.

Наряду с депрессивными расстройствами, могут наблюдаться «заострение» гипостенических черт характера, астенические, сенесто-ипохондрические расстройства, идеи самообвинения, нарушения ночного сна.

Больные осознают болезненный характер состояния, часто сомневаются в возможности выздоровления, мало доступны утешениям, отдых облегчения не приносит, психотерапия не эффективна. Трудоспособность снижена, в ряде случаев утрачена.

3 — Выраженное постоянное снижение настроения, тоска, часто со стойким мучительным телесным чувством. Больными овладевают мысли о безнадежности, безысходности своего состояния, временами возникают суицидальные тенденции, имеется отсутствие чувства сна, часто — бессонница. Психотравмирующие ситуации ухудшают состояние, способствуя появлению отчаяния.

У больных характерная скорбленная поза, почти полная мо-



торная заторможенность. Иногда на фоне скорби имеются двигательные расстройства, причитания (с характером отчаяния).

Указанные расстройства могут сочетаться с явлениями депрессивной деперсонализации и дереализации, бредовыми идеями самообвинения и отношения.

Больные могут терять критическое отношение к своему заболеванию, иногда — малодоступны, обычно не трудоспособны. Психотерапия не эффективна.

## VI. Навязчивости

Основные критерии оценки: степень выраженности постоянства и сложности навязчивостей, их влияние на поведение.

0 — Навязчивые расстройства отсутствуют.

1 — В особых ситуациях, обычно после переутомления и недосыпания, появляются не отмечавшиеся ранее элементарные навязчивые страхи темноты, одиночества, смерти, навязчивые мелодии, счет, действия и т. д. Нередко эти состояния вытекают из реальных, но преувеличенных опасений. Имеется полное понимание чуждости навязчивых расстройств, они успешно подавляются больными и, как правило, мало беспокоят их.

Внешние признаки обычно отсутствуют.

Указанные нарушения сочетаются, как правило, с астеническими, психастеническими расстройствами и нарушением ночного сна.

Больные с полной критикой относятся к навязчивым явлениям. После отдыха состояние обычно значительно улучшается. Трудоспособность практически не изменена.

2 — Навязчивости появляются не обязательно в связи с переутомлением и другими особыми условиями, становятся более стойкими и постоянными. Характер навязчивых расстройств приобретает более сложный характер, появляются выраженные навязчивые опасения, сомнения, представления, «хульные мысли». Обычно теряется логическая связь между конкретными реальными опасениями (иногда значительно преувеличенными) и навязчивостями. Больные с трудом справляются с необычным для них состоянием. Временами появляется страх, чаще всего имеющий конкретное содержание. Навязчивости в этих случаях отличаются образностью, чувственной окраской и аффективной насыщенностью.

Обычно у больных отмечается не свойственная ранее замкнутость, временами, при ухудшении состояния, — напряженность, растерянность. В связи с «захваченностью» болезненными переживаниями они обычно активно ищут помощи у окружающих и у врачей.

Как правило, наряду с навязчивыми расстройствами, отмечается астения и психастения, на высоте состояния имеются сенестопатии и ипохондрия, фабула которых тесно связана с навязчивыми переживаниями. Обычно аффективно насыщенные навязчивые расстройства сопровождаются вегетативными дисфункциями.

Больные не всегда могут полностью контролировать свое поведение. Трудоспособность снижена, иногда возможна только при особых условиях.

3 — Навязчивые расстройства имеются, как правило, постоян-



но, иногда для больных мучительны, невыносимы. Обычно они носят характер «цепной последовательности», парализуют целесообразную деятельность, «лишают» воли. Наряду с фобиями или без них выявляются навязчивые представления и мудрствование, чаще абстрактного характера.

Больные обычно несколько ригидны, движения теряют пластичность, походка становится угловатой, напряженность, растерянность, страх и тревога в связи с навязчивостями нередко носят вербальный характер. Характерным является обилие ритуалов.

Навязчивые расстройства сочетаются обычно с сенесто-ипохондрическими нарушениями, вегетативными дисфункциями, усиливающимися на высоте выраженности состояния. У ряда больных полностью теряется критическое отношение к навязчивым расстройствам. Трудоспособность значительно изменена.

## VII. Сенесто-ипохондрические расстройства

**Основные критерии оценки:** степень выраженности и постоянства сенесто-ипохондрических расстройств, их эмоциональная насыщенность и влияние на поведение.

0 — Сенесто-ипохондрические расстройства отсутствуют.

1 — Изредка, особенно во время усталости, после сомато- и психогений возникают однообразные неприятные ощущения в отдельных органах и частях тела. Отмечается повышенное внимание больного к своему физическому состоянию, не свойственная ранее мнительность, опасения заразиться и заболеть.

Внешние признаки обычно отсутствуют.

Указанные нарушения сочетаются, как правило, с астеническими, психастеническими расстройствами, в ряде случаев — с навязчивостями.

Больные с критикой относятся к повышенному вниманию к состоянию здоровья. Психотерапия облегчает состояние, возможно разубеждение больного, после отдыха состояние обычно значительно улучшается. Трудоспособность практически не изменена.

2 — Возникновение сенесто-ипохондрических расстройств не всегда связано с переутомлением, сомато- и психогениями. Сенестопатические болезненные ощущения в различных органах и частях тела, так же как и наличие убеждения в тяжелом заболевании, носят достаточно стойкий характер. На высоте состояния отмечается аффективная насыщенность переживаний, сопровождающаяся обычно вегетативными дисфункциями.

Больные обеспокоены своим состоянием, посещают врачей, предъявляют много жалоб, требуют скорейшего активного вмешательства, иногда на короткое время соглашаются с доводами об отсутствии серьезных болезненных проявлений.

Указанные нарушения могут сочетаться с навязчивостями, бредовыми, депрессивными расстройствами, вегетативными дисфункциями и рядом других нарушений.

Критическая оценка своего состояния и неправильностей поведения у больных недостаточна, психотерапия стойкого эффекта не вызывает, отдых улучшения не дает. Трудоспособность снижена.

3 — Сенестопатические ощущения сложны, многообразны, обычно мучительны для больного. Ипохондрическая настроенность



по существу перерастает в бредовые суждения. У больных появляется убежденность в наличии тяжелого заболевания, которая практически определяет его поведение.

Больные постоянно ищут врачебной помощи, добиваются активного лечения, разубеждения совершенно не эффективны и лишь усиливают настороженность и подозрительность. В ряде случаев, особенно при длительном существовании сенесто-ипохондрических расстройств, жалобы приобретают монотонный, однообразный характер.

Указанные нарушения могут сочетаться с навязчивостями, депрессивными, бредовыми и другими расстройствами.

Критика к состоянию отсутствует или носит сугубо формальный характер, психотерапия безэффективна, отдых улучшения не приносит. Трудоспособность значительно снижена.

### VIII. Судорожные расстройства

Основные критерии оценки: степень выраженности и постоянства судорожных припадков.

0 — Судорожные припадки отсутствуют.

1 — Редко появляющиеся кратковременные пароксизмы, протекающие, как с изменением сознания (аура в изолированном виде, «особые» и сумеречные состояния), так и с его сохранностью (дисфории, эйфория, экстаз). Крайне редко появляющиеся (не чаще 1—2 раз в год) малые и большие судорожные припадки (в том числе и атипичные).

Особенностью состояния у больных эпилептической болезнью и симптоматической эпилепсией является отсутствие или крайне незначительная для этих заболеваний выраженность изменений личности больного.

Больные полностью осознают болезненный характер своего состояния. Трудоспособность не изменена, хотя, в связи с возможностью судорожных расстройств, рекомендуется некоторым больным изменить характер работы.

2 — Участвовавшие, возникающие иногда с определенной периодичностью и имеющие тенденцию к усложнению малые и большие судорожные припадки (наблюдаемые от 2 раз в год до 1 раза в месяц). У больных генуинной эпилепсией они обычно сочетаются с наличием типичных для них изменений личности.

Хотя у больных и имеется сознание болезненного состояния, критическое отношение к своему поведению и возможностям, как правило, снижено. Трудоспособность возможна в особых условиях.

3 — Частые, иногда ежедневные пароксизмы психических расстройств, малые и большие судорожные припадки (чаще 1 раза в месяц) и серии эпилептических припадков (статусы).

У больных эпилепсией имеются выраженные характерные изменения личности.

Сознание болезни и критика к неправильному поведению недостаточные. Больные, как правило, не трудоспособны.

### IX. Вегетативные расстройства

(преимущественно пароксизмального характера)

Основные критерии оценки: степень выраженности вегетативных дисфункций и их характер (нарушения одной или многих вегетативных функций).



0 — Вегетативные нарушения отсутствуют.

1 — Вегетативные дисфункции проявляются только в особых условиях (жара, духота, холод, утомление) в виде плохой переносимости жары (недостаточное или избыточное потоотделение), затруднений дыхания, озноба, не свойственного ранее покраснения или побледнения лица, учащения пульса даже при незначительном волнении, вестибулярных расстройств.

Внешние признаки вегетативных нарушений мало заметны окружающим.

Отмеченные нарушения могут сочетаться с астеническими, психастеническими, сенесто-ипохондрическими расстройствами, повышенной эмоциональной возбудимостью и раздражительностью, навязчивостями и ухудшением ночного сна.

Трудоспособность практически не изменена.

2 — Пароксизмально, вне связи с соматическими заболеваниями и не всегда в зависимости от видимой реактивно провоцирующей ситуации, отмечаются колебания артериального давления, приступы тахикардии, выраженное покраснение или побледнение лица, гипергидроз, озноб, вестибулярные расстройства, гипертермия (до субфебрильных цифр).

Перечисленные вегетативные дисфункции, как правило, всегда заметны окружающим.

Среди многих других расстройств, с которыми могут сочетаться указанные нарушения, чаще всего наблюдается повышенная эмоциональная возбудимость и раздражительность.

Трудоспособность снижена.

3 — Значительные пароксизмальные нарушения, преимущественно генерализованного характера, клиническая картина которых, как правило, определяется сильным ознобом, тремором, профузным потом, подъемом артериального давления, выраженной тахикардией, гиперемией лица, повышенной жаждой, желудочно-кишечными кризами, обильным диурезом. Пароксизмальные вегетативные кризы могут возникать, как на фоне менее выраженных относительно постоянных дисфункций, так и вне связи с ними.

Пароксизмальные дисфункции обычно сочетаются с широким кругом невротических и невротоподобных расстройств, протекающих с преобладанием гиперстенической симптоматики и часто сопровождаются тревогой, растерянностью, страхом.

Трудоспособность зависит от частоты пароксизмов, практически значительно снижена.

## Х. Расстройства засыпания

Основные критерии оценки: степень выраженности и постоянства запаздывания засыпания.

0 — Изменений засыпания по сравнению с обычным для больного состоянием нет.

1 — Изредка, особенно при усталости, после сомато- и психогений появляются не свойственные ранее нарушения засыпания, чаще всего в виде запаздывания наступления сна в пределах 1 часа. При этом иногда отмечается парадоксальная сомнезия (чувство сонливости рассеивается при попытке уснуть), просоночные («дремотные») сенестопатии (гиперестезия слуха, обоняния),



не носящие мучительного характера и не вызывающие беспокойства.

При трудностях засыпания больные продолжают оставаться в постели, на имеющиеся нарушения обычно не обращают внимания, отмечая их только при специальных расспросах.

Указанные нарушения сочетаются с широким кругом невротических и невротоподобных расстройств. Могут наблюдаться интрасомнические и постсомнические нарушения.

Отдых, как правило, значительно улучшает состояние. Трудоспособность в связи с расстройствами засыпания практически не изменена.

2. — Почти постоянно имеются расстройства засыпания, мучающие, беспокоящие больных. Запоздывание наступления сна — в пределах 2 часов. При этом может наблюдаться, наряду с парадоксальной сомнезией и дремотными гиперестезиями, тревожное чувство внутреннего напряжения, беспокойства, различные вегетативные расстройства. В ряде случаев отмечаются гипнагогические псевдогаллюцинации, дремотные обсессии и фобии.

Больные обеспокоены трудностями засыпания, обращаются за помощью к врачам, принимают различные «домашние» меры для улучшения сна. При трудностях засыпания иногда встают с постели.

Указанные нарушения обычно тесно переплетаются с различными невротическими и невротоподобными расстройствами, а также с интрасомническими и постсомническими нарушениями.

В связи с выраженными трудностями засыпания и часто наблюдаемой дневной сонливостью снижается трудоспособность.

3. — Постоянно мучающая, изматывающая невозможность в течение нескольких часов уснуть. Иногда полное отсутствие в этот период дремоты, когда больные лежат в постели с открытыми глазами и в напряжении пытаются уснуть. Могут отмечаться беспокойство, обсессии, фобии, выраженные вегетативные нарушения, нередко — гиперестезии, гипнагогические псевдогаллюцинации.

Больные тревожны, со страхом ждут ночи, при невозможности уснуть стараются изменить суточный ритм сна, активно ищут помощи.

Нарушения засыпания обычно связаны с различными невротическими и невротоподобными расстройствами, а также с интрасомническими и постсомническими нарушениями.

Изнуряющая невозможность уснуть значительно снижает трудоспособность.

## XI. Интрасомнические расстройства

Основные критерии оценки: степень выраженности и постоянства нарушений собственно ночного сна.

0 — Изменений характера ночного сна по сравнению с обычным для больного состоянием нет.

1 — Изредка, особенно при усталости, после сомато- и психогении появляются не свойственные ранее внезапные ночные пробуждения, не сопровождающиеся фобическими и вегетативными расстройствами. Вслед за пробуждением быстро вновь наступает сон. В ряде случаев интрасомнические расстройства



носят иной характер и выражаются в появлении периодов поверхностного сна с обильными и яркими сновидениями. Общая продолжительность ночного сна обычно не изменена.

При наличии указанных нарушений ночью больные продолжают оставаться в постели, не придают им серьезного значения.

Интрасомнические расстройства могут сочетаться с различными невротическими и неврозоподобными нарушениями, а также с другими проявлениями патологии ночного сна.

Отдых улучшает состояние. Трудоспособность практически не изменена.

2 — Почти постоянно имеются не свойственные ранее нарушения ночного сна в виде ночных пробуждений (диссоциированный, раздробленный ночной сон), обычно сопровождающихся неприятными сенестопатиями, фобиями, вегетативными нарушениями. Пробуждения мучительны, после них долгое время больные не могут вновь уснуть. В ряде случаев интрасомнические расстройства выражаются в поверхностном, наполненном грезами состоянии полусна, не приносящем по утрам ощущения бодрости и свежести. Общая продолжительность ночного сна, как правило, снижается в пределах 2—3 часов (длительность сна составляет 4—5 часов).

Перечисленные расстройства тяжело переносятся больными, они ищут помощи, стремятся выполнять врачебные рекомендации.

Наряду с указанными интрасомническими нарушениями, как правило, имеются различные невротические и неврозоподобные расстройства, а также пресомнические и постсомнические нарушения ночного сна.

Отдых существенного улучшения обычно не приносит. Трудоспособность снижена.

3 — Мучительная почти ежедневная инсомния, когда сон не наступает вообще на протяжении всей ночи, или короткие периоды поверхностного сна сменяются частыми пробуждениями. Иногда интрасомнические расстройства сопровождаются частыми сновидениями, сомнамбулизмом, выраженными ночными страхами.

У больных нередко имеется агрипнофобия, они тревожны, раздражительны, активно ищут врачебной помощи. Продолжительность ночного сна снижается обычно в пределах 5 часов (длительность сна иногда составляет 2—3 часа).

Имеется широкий круг невротических, неврозоподобных, пресомнических и постсомнических расстройств.

Трудоспособность значительно снижена.

## XII. Постсомнические расстройства

Основные критерии оценки: степень выраженности и постоянства нарушений пробуждения.

0 — Изменений характера пробуждения по сравнению с обычным для больного состоянием нет.

1 — Изредка, при усталости, после сомато- и психогенных проявлений не свойственные ранее затягивания пробуждения, когда больной не может в течение нескольких минут, как это бывало ранее, обрести чувство бодрости и ясности. В этот период имеется выраженная сонливость.



Другим видом нарушений пробуждения является крайне быстрое, внезапное просыпание по утрам с неприятными вегетативными расстройствами.

Нарушения пробуждения не вызывают серьезного беспокойства больных, о их наличии удается обычно узнать только при специальном расспросе.

Расстройства пробуждения сочетаются с различными невротическими, неврозоподобными, а также пресомническими и интрасомническими нарушениями.

Отдых, как правило, значительно улучшает состояние. Трудоспособность в связи с расстройствами пробуждения практически не изменена.

2 — Почти постоянно имеются нарушения пробуждения в виде невозможности просыпаться в заданное время, отсутствия по утрам свойственного отдохнувшему человеку ощущения свежести и бодрости. При трудностях пробуждения, наряду с тяжелой сонливостью, иногда отмечается просоночная дезориентировка.

Нарушения пробуждения могут выражаться также в виде крайне быстрого «мгновенного» просыпания, со значительными вегетативными реакциями (сердцебиение, страх, тремор и др.).

Больные обеспокоены нарушениями пробуждения, при его замедлении в утренние часы обычно вялы, сонливы.

Указанные нарушения могут сочетаться с различными невротическими, неврозоподобными, пресомническими и интрасомническими нарушениями.

В связи с расстройствами пробуждения, вялостью и сонливостью в первую половину дня обычно снижается трудоспособность.

3 — Мучительные, почти постоянные нарушения пробуждения в виде длительной невозможности после сна включиться в активную деятельность, ощущение усталости, полное отсутствие бодрости и свежести. Во время просоночных состояний отмечаются иллюзорные и гипносомнические псевдогаллюцинаторные расстройства, дезориентировка, дисфории. После пробуждения в первую половину дня — постоянная вялость, сонливость.

Наряду с трудностями пробуждения может отмечаться внезапное просыпание с ощущением отсутствия сна (отрицание бывшего сна). Выраженное ощущение разбитости, вялости, отсутствие бодрости и свежести крайне беспокоят больных, в связи с чем они считают себя, как правило, тяжело больными.

Перечисленные расстройства обычно сочетаются со многими невротическими и неврозоподобными нарушениями, а также пресомническими и интрасомническими расстройствами.

В связи с выраженными нарушениями пробуждения, вялостью и сонливостью в течение дня трудоспособность значительно снижена.

### XIII. Миорелаксация

Основные критерии оценки: выраженность и постоянство мышечной слабости, возникающей при терапии транквилизаторами.

0 — Мышечной слабости не отмечается.

1 — Периодически в первые дни терапии или в период назначения максимальных доз препарата у больных появляется ощущение



ние тяжести век и рук, общей мышечной слабости, они начинают уставать при привычной физической нагрузке.

Появившаяся мышечная слабость не вызывает серьезного беспокойства у больного, наличие ее нередко выявляется только при специальном расспросе.

**2 —** Постоянно имеется вялость, общая адинамия, выраженная мышечная слабость, в связи с чем при ходьбе могут «подкашиваться» ноги. Больные не в состоянии заниматься работой, требующей физической нагрузки, жалуются на свое состояние, считают его необычным для себя, требуют врачебного вмешательства.

**3 —** Наряду с постоянно выраженной мышечной слабостью и общей адинамией, вследствие чего больные постоянно стремятся лежать или сидеть, наблюдается ослабление мышечного тонуса сфинктеров и непроизвольное мочевыделение и дефекация.

Наряду с проявлениями мышечной слабости (в ряде случаев независимо от нее), может наблюдаться нарушение моторной координации. Атактические явления начинают проявляться в виде пошатывания при ходьбе, затруднений при быстрых и сложных движениях (например, гимнастические упражнения, управление автомобилем и т. д.). В ряде случаев еще до начала клинического проявления расстройства координации обнаруживаются характерные неврологические симптомы (промахивание при пальце-носовой и колено-пяточных пробах, асинергия Бабинского). При нарастании явлений атаксии пошатывание при ходьбе и затруднения при выполнении различных моторных актов принимают постоянный и стойкий характер. Больные обычно крайне обеспокоены своим состоянием, в ряде случаев у них может наблюдаться усиление невротических расстройств.

#### XIV. Седация

(сопровождающая трапквилизирующее действие)

**Основные критерии оценки:** наличие или отсутствие психопатического влияния, уменьшающего активность больных (моторную, интеллектуальную, аффективную), независимо от психопатологической структуры состояния и определяемого спецификой собственно психотропной активности препарата.

**0 —** Седативное влияние отсутствует.

**1 —** Появление в непосредственной временной связи с приемом транквилизатора, особенно в первые дни терапии (периодически или постоянно) не свойственного ранее некоторого снижения моторной активности (замедленность, некоторая угловатость и вялость движений, не отмечавшееся ранее желание больше лежать или сидеть, ощущение повышенной утомляемости при привычных действиях), интеллектуальной деятельности (элементы индифферентности, аспонтанности мышления, тенденция к некоторому снижению числа ассоциаций, ощущение своеобразной «тупости», «целены» в голове, снижение побуждений), появление безразличия, аффективной монотонности, иногда — некоторой тоскливости. Отмеченное действие обычно сопровождается легкой сонливостью.



## XV. Активация

(сопровождающая транквилизирующее действие)<sup>1</sup>

Основные критерии оценки: наличие или отсутствие психоаналептического влияния, активирующего, стимулирующего деятельность больных (моторную, интеллектуальную, аффективную), независимо от психопатологической структуры состояния и связанного с собственно психотропной активностью препарата.

0 — Активирующее влияние отсутствует.

1 — Появление в непосредственной временной связи с приемом транквилизатора, особенно в первые дни терапии (периодически или постоянно) не свойственного ранее повышения моторной активности (не отмечавшееся ранее ощущение физической силы и бодрости, снижение утомляемости), интеллектуальной деятельности (появление субъективной «легкости», «свободы» мышления, тенденции к увеличению числа ассоциаций, расширение круга интересов, увеличение волевых побуждений), возникновение приподнятого настроения. В ряде случаев указанное действие сопровождается снижением чувства сонливости и появлением нарушений засыпания.

### «ПРОФИЛИ ДЕЙСТВИЯ» ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

В основу анализа и сопоставления получаемых с помощью представленной шкалы клинических оценок выраженности действия транквилизаторов положен многовекторный анализ, давший название всей оценочной системы. Он дополняет традиционное клиническое исследование действия психотропных препаратов графическим изображением сравнительных тенденций их терапевтического влияния. Каждый из основных компонентов клинического эффекта транквилизаторов рассматривается в цифровом выражении и графически в виде отдельного вектора. На рис. 1 векторы представлены в виде пересекающихся прямых линий, образуя своеобразную систему ординат.

Для выяснения общих тенденций в направленности терапевтического действия транквилизаторов и обоснованного рангового (порядкового) расположения векторов между собой по степени значимости для терапевтического эффекта (что необходимо для дальнейшего анализа) был произведен подсчет частоты и степени выраженности начальных симптомов у всех исследовавшихся больных. Полученные данные сопоставлялись с аналогичными на десятый день лечения и к моменту завершения курса терапии. Эти же расчеты производились для оценки со-

<sup>1</sup> Седативное и активирующее влияние транквилизаторов, как правило, взаимно исключают друг друга.



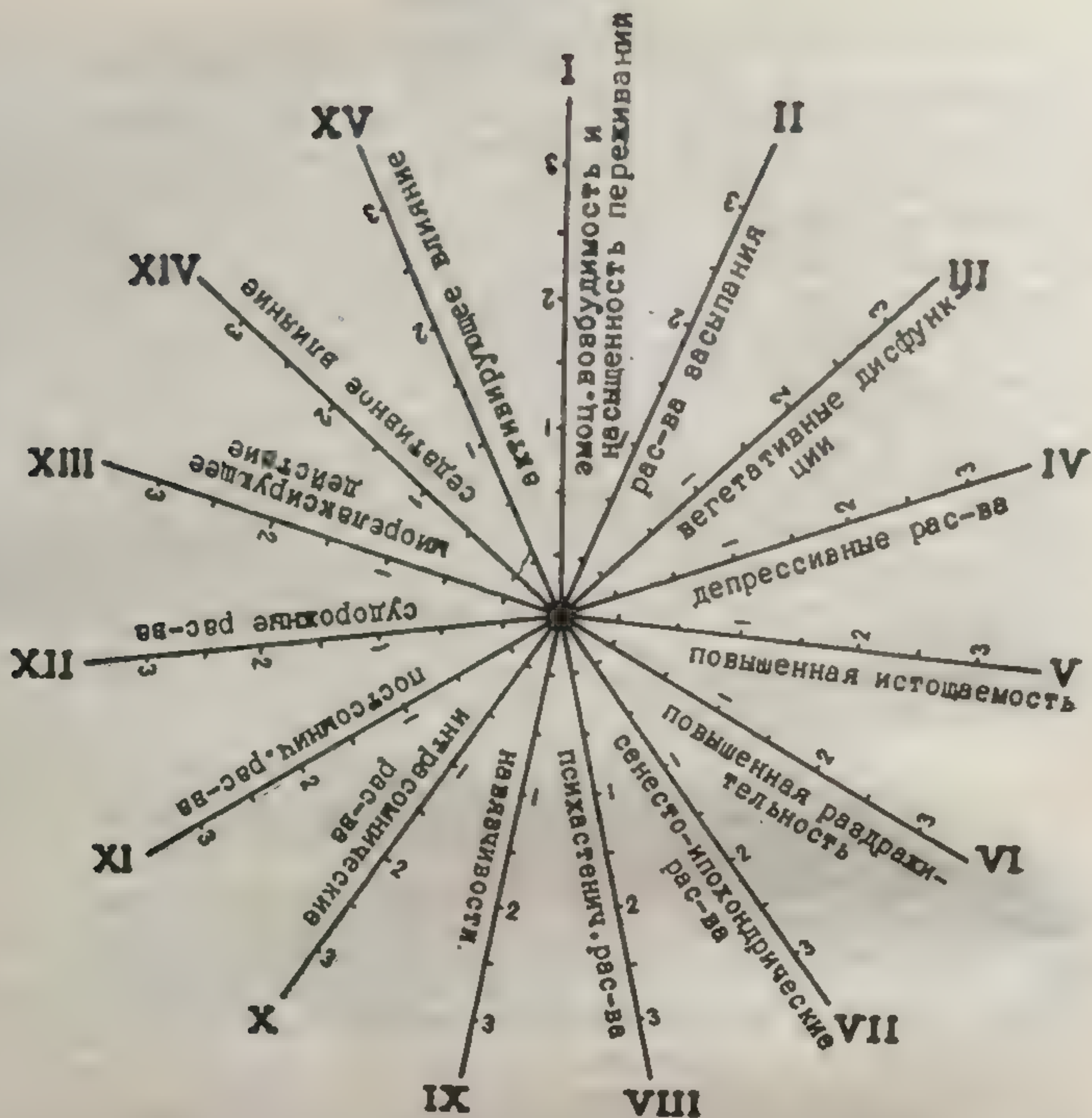


Рис. 1. Ранговая значимость отдельных показателей клинического действия транквилизаторов.

стояния больных, получавших все сравнивавшиеся препараты в различных диагностических группах.

При обработке полученных данных<sup>1</sup> проводился анализ частоты каждого из изучавшихся показателей действия транквилизаторов, редукции средних величин, отражающих терапевтический сдвиг, относительного «вклада» каждого признака в изменение состояния в процессе лечебного курса, ранговой предпочтительности действия транквилизаторов на каждый из рассматривавшихся показателей. Данные о цифровом сопоставлении показателей терапевтической динамики представлены в соответствующих таблицах, а также послужили основанием для составления диаграмм, показывающих изменение состояния больных в процессе лечения транквилизаторами.

Частота каждого изучавшегося признака выражалась, помимо

<sup>1</sup> Статистический анализ проводился совместно с В. М. Чибриковым, Г. Д. Каплунским, П. Г. Бутом и А. П. Полтораковым.

абсолютно  
в реду  
виза  
Ди  
просле  
значен  
к десят  
усредн  
щей фо

где  $n_1$  —  
рой и  
ших да  
ных в  
призна  
векторн  
в процес

Абсо  
изучавш  
тельству  
терапевт  
сле» леч  
го призи  
степень  
ни оконч  
средних  
шаяся т  
позволяе  
ского ра  
к началу

При  
время те  
тест  $X^2$  П  
В этих с  
таблицы  
и «после»  
ше 30 и  
комплекс

Для  
певтическ  
ставлени  
следовани  
признаки  
к нулю,  
большую.  
показател  
в то вре  
признаки  
путь срав  
лил разли  
Для п  
лютные р



абсолютных чисел, в процентах, что отражает его «удельный вес» в редукции психопатологических расстройств под влиянием транквилизаторов.

Динамика основных показателей действия транквилизаторов прослеживалась на основании изучения изменений усредненных значений каждого признака от состояния до начала терапии, к десятому дню лечения и ко времени окончания терапии. Расчет усредненного значения каждого признака проводился по следующей формуле:

$$X_{\text{ср}} = \frac{n_1 + 2n_2 + 3n_3}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3},$$

где  $n_1$  — число лиц с первой степенью выраженности;  $n_2$  — со второй и  $n_3$  — с третьей степенью;  $n_0$  — число больных, не обладавших данным признаком;  $n_0 + n_1 + n_2 + n_3 = N$  — общее число больных в рассматриваемой группе. Средние величины каждого признака служили основанием для создания графических многовекторных диаграмм, отражающих динамику состояния больных в процессе терапии.

Абсолютные величины средних показателей выраженности изучавшихся психопатологических расстройств наглядно свидетельствуют о темпе их изменения и позволяют вычислять степень терапевтического сдвига в процессе лечебного курса («до» — «после» лечения). При этом начальная степень выраженности каждого признака до лечения принималась за единицу. Относительная степень динамики состояния к десятому дню лечения и ко времени окончания терапевтического курса вычислялась путем деления средних величин признака на его величину до лечения. Получавшаяся таким образом характеристика терапевтической динамики позволяет судить о снижении тяжести каждого психопатологического расстройства вне зависимости от его абсолютной величины к началу лечения.

При определении статистической достоверности изменений во время терапии психопатологических расстройств использовался тест  $\chi^2$  Пирсона для сравнения двух эмпирических распределений. В этих случаях составлялись и затем сопоставлялись между собой таблицы частот ранговых оценок для каждого показателя «до» и «после» лечения. Для изучавшихся признаков с частотой меньше 30 использовался критерий Фишера для четырехклеточных комплексов и таблицы В. С. Генеса.

Для выявления «ранга значимости» каждого признака в терапевтическом действии первоначально мы основывались на сопоставлении изменения каждого показателя. Однако в процессе исследования было обращено внимание на то, что слабо выраженные признаки имеют после лечения среднюю величину, близкую к нулю, в то время как достаточно выраженные — значительно большую. Благодаря этому слабо выраженные до начала терапии показатели уменьшались в ряде случаев в несколько десятков раз, в то время как достаточно выраженные до начала лечения признаки снижались значительно меньше. В связи с этим такой способ сравнения противоречил терапевтической логике и не позволял различать ведущие признаки и несущественные.

Для преодоления возникшего противоречия вычисленные абсолютные разницы выраженности каждого из изучавшихся показа-



Сопоставление частоты и выраженности  
активности транквилизаторов в процессе  
с «пограничными»

№№ п/п	Основные показатели клини- ческой активности транкви- лизаторов	Частота расстройства до лечения	Степень выражен- ности в баллах (средние величины)		
			до лече- ния	10 день тера- пии	после лече- ния
I	Эмоциональная возбу- димость и аффективная насыщенность пережива- ний (включая тревогу и страх)**	257(92%)	1,6	0,8	0,28
II	Повышенная раздражи- тельность	172(62%)	1,1	0,8	0,45
III	Повышенная истощае- мость	213(77%)	1,4	1,2	0,72
IV	Психастенические рас- стройства	178(64%)	1,1	0,93	0,64
V	Депрессивные рас- стройства	203(73%)	1,1	0,80	0,32
VI	Навязчивости	79(28%)	0,46	0,32	0,14
VII	Сенето-ипохондричес- кие расстройства	144(52%)	0,90	0,70	0,32
VIII	Судорожные расстрой- ства	35(13%)	0,24	0,13	0,04
IX	Вегетативные дисфунк- ции	244(88%)	1,5	1,0	0,64
X	Расстройства засыпания	223(80%)	1,2	0,71	0,26
XI	Интрасомнические рас- стройства	80(29%)	0,36	0,18	0,06
XII	Постсомнические рас- стройства	60(22%)	0,32	0,16	0,07
XIII	Седативное действие***	78(28%)		0,32	0,18
XIV	Активирующее дейст- вие***	28(10%)		0,11	0,07
XV	Миорелаксирующее действие***	109(39%)		0,50	0,36

\* Порядок показателей действия препаратов в данном слу

\*\* Оценка изменений данного показателя, в отличие от дру-  
тер, учитывающий состояние эмоциональной окраски невротичес

\*\*\* Приводятся данные о показателях действия транквилиза-  
учитывается на 10-й день лечения.

основных показателей клинической  
терапии 278 больных (100%) преимущественно  
состояниями

Редукция расстройств относительно исходного состояния	Достоверность различия сред- них величин «до — после»	Абсолютная разница сред- них величин «до — после»	Относительный «вклад» каждого показателя в груп- повой сдвиг состояния «до — после»	Ранговая предпочти- тельность показателей действия транквилиза- торов
1—0,5—0,2	>0,99	1,32	18%	1-е место
1—0,7—0,4	>0,99	0,65	8,8%	7—8 .
1—0,9—0,5	>0,99	0,68	9,3%	6—7 .
1—0,8—0,6	>0,99	0,46	6,3%	8—9 .
1—0,7—0,3	>0,99	0,78	10,6%	6 .
1—0,7—0,3	>0,99	0,32	4,4%	10 .
1—0,8—0,4	>0,99	0,58	7,9%	7—8 .
1—0,5—0,2	>0,99	0,20	2,7%	11—12 .
1—0,7—0,4	>0,99	0,86	11,7%	5—6 .
1—0,6—0,2	>0,99	0,94	12,8%	4—5 .
1—0,5—0,2	>0,99	0,30	4,1%	10—11 .
1—0,5—0,2	>0,99	0,25	3,4%	10—11 .
1—0,6	>0,99	Сумма: 7,34	Всего: 100%	
1—0,6	0,97—0,98			
1—0,7	>0,99			

чае приводится произвольно.

гих, носит не конкретный, а обобщенный («глобальный») харак-  
тер переживаний.

торов, наблюдавшихся в процессе терапии, частота действия



**Сопоставление частоты и выраженности  
активности транквилизаторов в процессе  
с «пограничными»**

№№* п/п	Основные показатели клини- ческой активности транкви- лизаторов	Частота расстройства до лечения	Степень выражен- ности в баллах (средние величины)		
			до лече- ния	10 день тера- пии	после лече- ния
I	Эмоциональная возбу- димость и аффективная насыщенность пережива- ний (включая тревогу и страх)**	257(92%)	1,6	0,8	0,28
II	Повышенная раздражи- тельность	172(62%)	1,1	0,8	0,45
III	Повышенная истощае- мость	213(77%)	1,4	1,2	0,72
IV	Психастенические рас- стройства	178(64%)	1,1	0,93	0,64
V	Депрессивные рас- стройства	203(73%)	1,1	0,80	0,32
VI	Навязчивости	79(28%)	0,46	0,32	0,14
VII	Сенето-ипохондричес- кие расстройства	144(52%)	0,90	0,70	0,32
VIII	Судорожные расстрой- ства	35(13%)	0,24	0,13	0,04
IX	Вегетативные дисфунк- ции	244(88%)	1,5	1,0	0,64
X	Расстройства засыпания	223(80%)	1,2	0,71	0,26
XI	Интрасомнические рас- стройства	80(29%)	0,36	0,18	0,06
XII	Постсомнические рас- стройства	60(22%)	0,32	0,16	0,07
XIII	Седативное действие***	78(28%)		0,32	0,18
XIV	Активирующее дейст- вие***	28(10%)		0,11	0,07
XV	Миорелаксирующее действие***	109(39%)		0,50	0,36

\* Порядок показателей действия препаратов в данном слу

\*\* Оценка изменений данного показателя, в отличие от дру-  
тер, учитывающий состояние эмоциональной окраски невротичес-

\*\*\* Приводятся данные о показателях действия транквилиза-  
учитывается на 10-й день лечения.



основных показателей клинической  
терапии 278 больных (100%) преимущественно  
состояниями

Редукция расстройств относительно исходного состояния	Достоверность различия средних величин „до — после“	Абсолютная разница средних величин „до — после“	Относительный „вклад“ каждого показателя в групповой сдвиг состояния „до — после“	Ранговая предпочтительность показателей действия транквилизаторов
1—0,5—0,2	>0,99	1,32	18%	1-е место
1—0,7—0,4	>0,99	0,65	8,8%	7—8 „
1—0,9—0,5	>0,99	0,68	9,3%	6—7 „
1—0,8—0,6	>0,99	0,46	6,3%	8—9 „
1—0,7—0,3	>0,99	0,78	10,6%	6 „
1—0,7—0,3	>0,99	0,32	4,4%	10 „
1—0,8—0,4	>0,99	0,58	7,9%	7—8 „
1—0,5—0,2	>0,99	0,20	2,7%	11—12 „
1—0,7—0,4	>0,99	0,86	11,7%	5—6 „
1—0,6—0,2	>0,99	0,94	12,8%	4—5 „
1—0,5—0,2	>0,99	0,30	4,1%	10—11 „
1—0,5—0,2 1—0,6	>0,99 >0,99	0,25 Сумма: 7,34	3,4% Всего: 100%	10—11 „
1—0,6	0,97—0,98			
1—0,7	>0,99			

чае приводится произвольно.  
гих, носит не конкретный, а обобщенный („глобальный“) харак-  
ких переживаний.  
торов, наблюдавшихся в процессе терапии, частота действия



телей действия транквилизаторов суммировались. В результате получался общий групповой сдвиг, отражавший общий итог терапии. Затем бралось отношение индивидуальных сдвигов к общему групповому в процентах. Примененный прием позволил расположить показатели действия транквилизаторов между собой в ранговом отношении согласно выявленному процентному ряду и разделить признаки на ведущие, чья редукция в процессе терапии доминирует, и второстепенные, изменение которых не вносит заметного вклада в общий итог лечения. В результате было получено ранговое расположение показателей действия транквилизаторов.

Частота показателей непосредственного действия транквилизаторов (седативное, активирующее влияние и миорелаксирующее действие) и их выраженность учитывались только в процессе терапевтического курса.

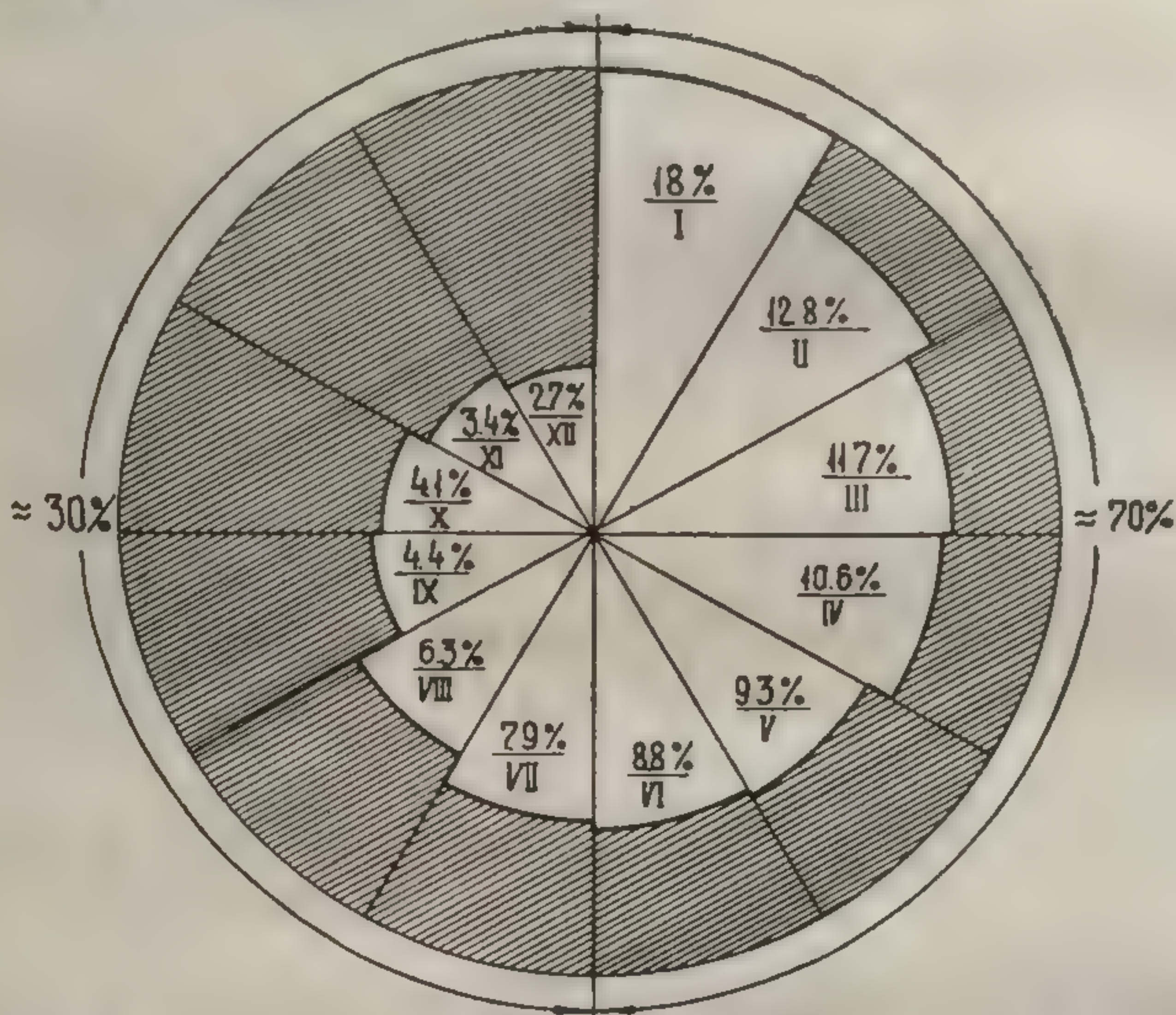


Рис. 2. Сравнительная редукция психопатологических расстройств и их значение для терапевтического эффекта транквилизаторов:

I — эмоциональная возбудимость и аффективная насыщенность переживаний; II — расстройства засыпания; III — вегетативные дисфункции; IV — депрессивные расстройства; V — повышенная истощаемость; VI — повышенная раздражительность; VII — сенесто-ипохондрические расстройства; VIII — психастенические расстройства; IX — навязчивости; X — интрасоматические расстройства; XI — постсомнические расстройства; XII — судорожные расстройства.

Ранжированное расположение основных показателей клинического действия транквилизаторов, полученное на



основании сопоставления данных, представленных в таблице 8 видно на диаграмме (рис. 2) и схематической таблице (табл. 9). Оно наглядно свидетельствует о порядке снижения значимости показателей для терапевтического эффекта. При этом на долю первых 4 показателей клинической активности транквилизаторов в сумме падает более половины (53%) «удельной эффективности» транквилизирующего действия. Они являются наиболее информативными показателями клинической активности транквилизаторов для всей рассматриваемой в настоящем исследовании группы больных.

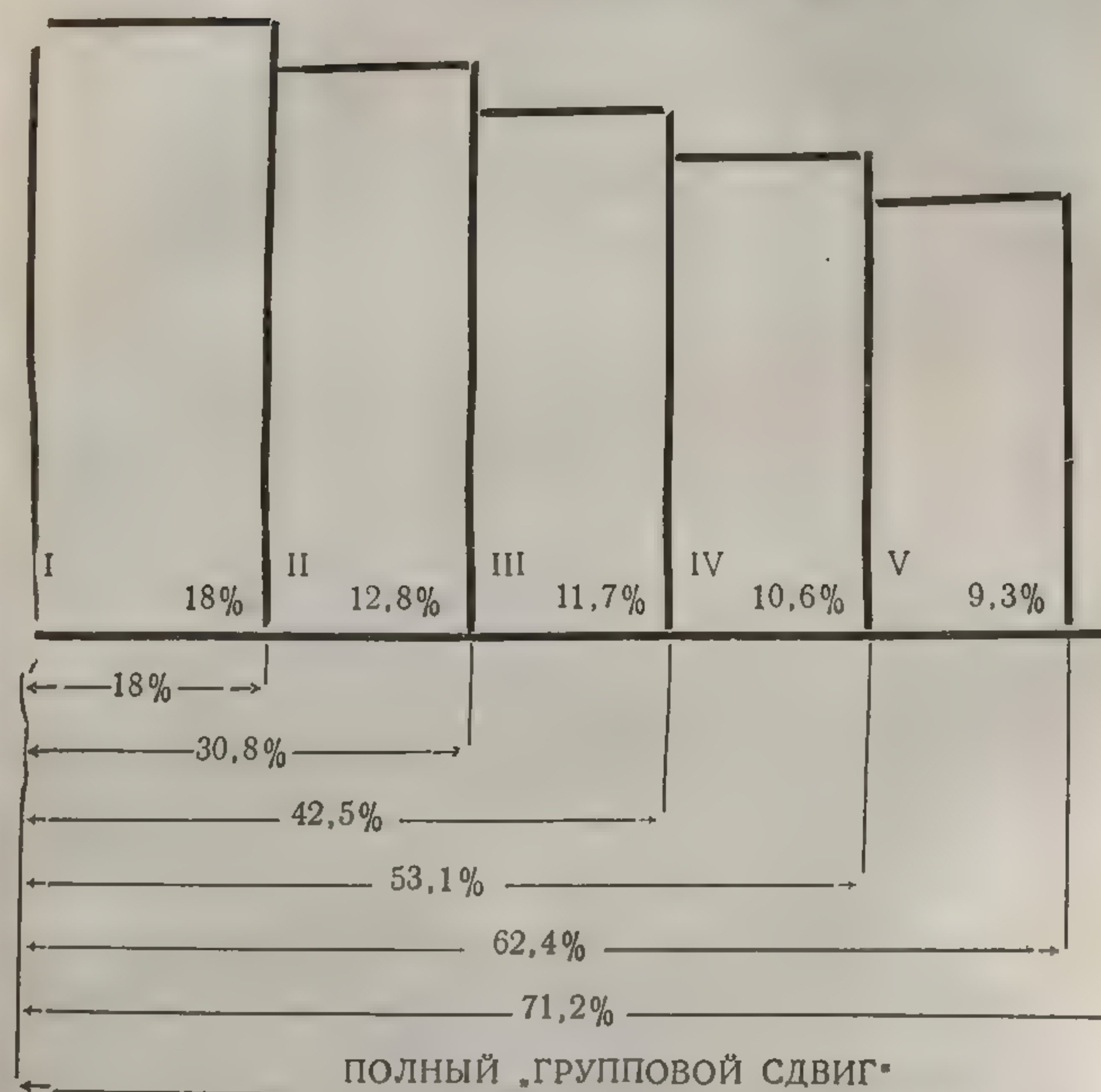
Наряду с процентной характеристикой «вклада» каждого из основных показателей клинического действия транквилизаторов в терапевтический эффект, для уточнения их рангового расположения между собой использовался следующий прием. Показатель с максимальным индивидуальным сдвигом выраженности в процентах (во всех группах больных эмоциональная выраженность и аффективная насыщенность переживаний) делился на 12 равных интервалов по числу рассматриваемых патологических расстройств в качестве показателей психотропного эффекта транквилизаторов. Затем численная величина терапевтического сдвига каждого показателя сопоставлялась с интервальными значениями наиболее выраженного. В зависимости от того, в какой интервал попадало значение каждого сдвига, всем показателям присваивался ранг от 1 до 12. В результате определялась шкала рангов, отражающая роль каждого из основных показателей клинического действия транквилизаторов в сравнении с максимальным терапевтическим изменением эмоциональной выраженности и аффективной насыщенности переживаний.

С появлением рангового значения во взаимоположении показателей клинической активности транквилизаторов появилась возможность их графическое многовекторное изображение строить не произвольно, а строго определенно. При этом порядок расположения векторов между собой определяется прежде всего значимостью показателей для терапевтического влияния транквилизаторов на наиболее характерные для их «психотропности» синдромы.

Центр пересечения векторов является по существу графическим изображением относительной нормы рассматриваемых показателей. Однако, учитывая избранный принцип сравнения патологического состояния (или вида действия препарата), изображаемого каждым вектором, не с абстрактной нормой, а с «доболезненной» характеристикой показателя (или полным отсутствием действия препарата), нулевая оценка выраженности клинической

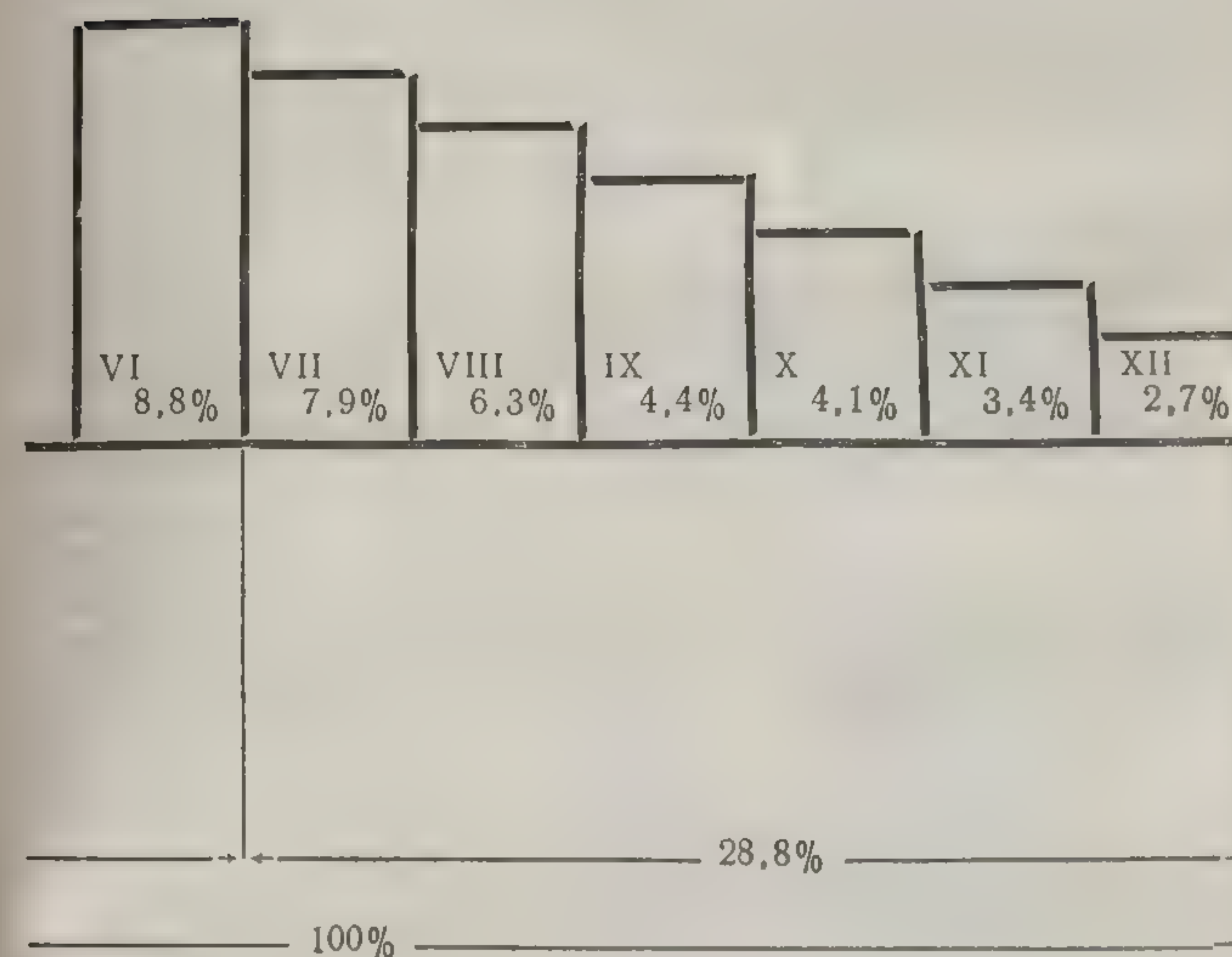


Относительный «вклад» каждого показателя  
в полный «групповой сдвиг» состо



- I. ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ И АФФЕКТИВНАЯ НАСЫЩЕННОСТЬ ПЕРЕЖИВАНИЙ
- II. РАССТРОЙСТВА ЗАСЫПАНИЯ
- III. ВЕГЕТАТИВНЫЕ ДИСФУНКЦИИ
- IV. ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
- V. ПОВЫШЕННАЯ ИСТОЩАЕМОСТЬ
- VI. ПОВЫШЕННАЯ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ

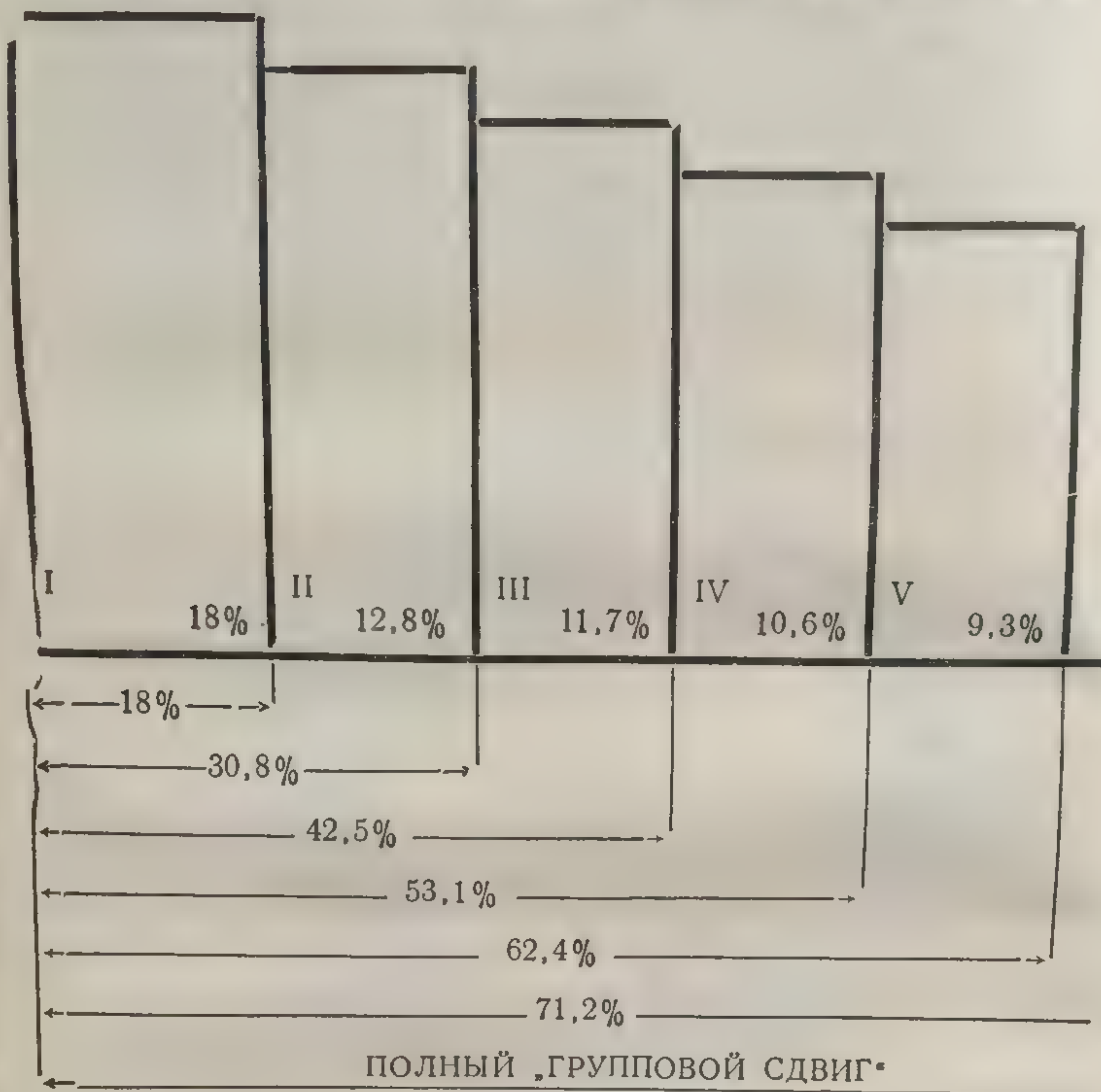
клинического действия транквилизаторов  
яния в процессе терапии



- VII. СЕНЕСТО-ИПОХОНДРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
- VIII. ПСИХАСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
- IX. НАВЯЗЧИВОСТИ
- X. ИНТРАСОМНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
- XI. ПОСТСОМНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
- XII. СУДОРОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА



Относительный «вклад» каждого показателя  
в полный «групповой сдвиг» состо

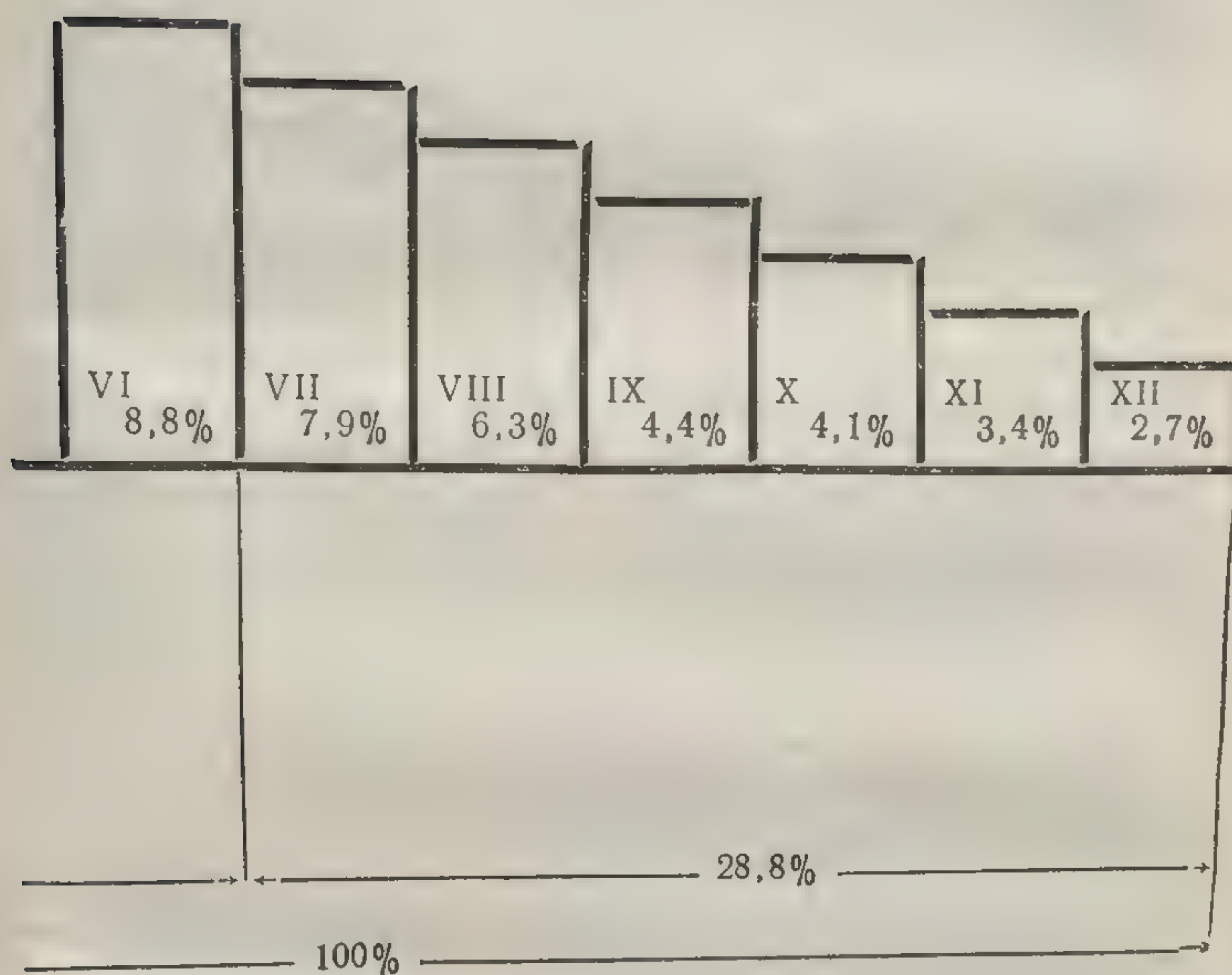


- I. ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ И АФФЕКТИВНАЯ НАСЫЩЕННОСТЬ ПЕРЕЖИВАНИЙ
- II. РАССТРОЙСТВА ЗАСЫПАНИЯ
- III. ВЕГЕТАТИВНЫЕ ДИСФУНКЦИИ
- IV. ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
- V. ПОВЫШЕННАЯ ИСТОЩАЕМОСТЬ
- VI. ПОВЫШЕННАЯ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ



Таблица 9

клинического действия транквилизаторов  
в процессе терапии



- VII. СЕНЕСТО-ИПОХОНДРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
- VIII. ПСИХАСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
- IX. НАВЯЗЧИВОСТИ
- X. ИНТРАСОМНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
- XI. ПОСТСОМНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
- XII. СУДОРОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА



активности каждого показателя несколько отнесена от точки пересечения векторов. Окружность, соединяющая нулевые точки, может служить условным графическим изображением отсутствия действия препарата по всем рассматриваемым показателям. На каждом векторе напесены точки, соответствующие первой, второй, третьей степеням (баллам) выраженности рассмотренных и заранее оговоренных в «шкале суждений» показателей действия транквилизаторов.

При оценке состояния больного до начала терапии определялись степени выраженности имеющихся у него расстройств и отмечались точками на системе векторов. Показатели, характеризующие собственное действие препарата (седативное, активирующее, мiorелаксирующее влияние), при «фоновом» определении состояния не отмечались и их выраженность равнялась во всех случаях нулю. Полученные на векторах отметки, соединяясь между собой, образовывали всякий раз геометрическую фигуру неправильной формы, ограниченную определенным периметром. В процессе терапии транквилизаторами при изменении состояния больного и степени выраженности рассматриваемых показателей изменялись и очертания первоначальной фигуры — некоторые векторы (показатели) оставались без изменения, в то время как другие увеличивались или уменьшались. В результате при каждой отметке удавалось наглядно проследить преимущественное по сравнению с другими показателями воздействие препарата. При окончании терапевтического курса и полном выздоровлении больного графическое изображение его состояния должно было бы выражаться периметром, проходящим через нулевую оценку рассматриваемых показателей. В случае неполного, частичного улучшения состояния в связи с различной редукцией под действием препарата отдельных показателей их активности характер геометрической фигуры и ограничивающего его периметра был строго индивидуален и условно выражал исчерпанные терапевтические возможности последовавшего транквилизатора. При переводе в этих случаях больного на другой вид лечения (при даче другого транквилизатора) в цифровом и графическом выражении определялась разница в действии препаратов.

При помощи многовекторной системы в процессе исследования прослеживались сравнительные тенденции



в действии каждого из транквилизаторов. При этом решались различные задачи — сравнение действия двух или нескольких препаратов в однотипной группе больных, сопоставление действия одного препарата в разных психологических группах и т. д. Во всех этих случаях использовалось сравнение отдельных сторон действия препаратов. В результате появились возможности для сопоставления и выявления преимуществ различных транквилизаторов не на основании впечатлений и описаний, характерных для обычной оценки действия препаратов, а с помощью достаточно точного клинического и следующего за ним цифрового и графического определения.

Изложенные принципы многовекторного анализа, по-видимому, могут найти применение для исследования не только транквилизаторов, но и других близких между собой по действию психотропных препаратов, а также для разрешения задач клинической психиатрии. Для этого необходимо выделение группы наиболее характерных для исследуемого вопроса клинических показателей и прослеживание с помощью многовекторного анализа их динамики.

Для сопоставления между собой действия изучавшихся транквилизаторов, исходя из принципов многовекторного анализа, было определено «усредненное» начальное состояние больных, получавших каждый препарат, и прослежено его изменение к десятому дню лечения и к моменту окончания терапевтического курса. На рис. 3—9 видна динамика состояний у исследовавшихся больных при лечении различными транквилизаторами. Она отражает сравнительную характеристику основных тенденций их терапевтического действия. При этом, как следует из сопоставления диаграмм, синдромологическая выраженность состояний перед назначением различных препаратов была фактически идентичной. Неравномерность же терапевтической динамики во многом объясняется селективностью клинического действия и различной степенью его выраженности у каждого препарата. Наиболее близко к «усредненной» динамике состояния приближаются терапевтические изменения, наблюдавшиеся при назначении диазепама и хлордиазепоксида, что указывает на наиболее широкий «спектр» их транквилизирующего действия.





Рис. 3—9.

Динамика основных показателей клинической активности транквилизаторов (А — схематическое изображение состояния до начала терапии; Б — на 10-й день лечения; В — после окончания терапевтического курса). Рис. 3 — во всей группе исследовавшихся больных; 4 — при лечении диазепамом; 5 — при лечении хлордиазепоксидом; 6 — при лечении оксазепамом; 7 — при лечении мепробаматом; 8 — при лечении триоксазином; 9 — при лечении тацитном.

диа  
ной  
ний  
чив  
гиче  
ние.  
няет  
тера  
наме  
же  
прев  
тифо  
маль  
щее  
дати  
Б.  
дина  
сид  
на бо  
сохра  
сида,  
всего  
тивны  
велич  
ций из  
пни и  
по для  
1,2—0,  
чивост  
расстр  
нескол  
дом. М  
хлорди  
у диаз  
зпую  
лых до  
Для  
мом и  
показ  
повыше  
ное воз  
женное



В процессе терапии диазепамом, как видно на диаграмме, быстро наблюдается уменьшение эмоциональной возбудимости, тревоги, страха, вегетативных нарушений. К десятому дню снижаются в интенсивности навязчивости, сенесто-ипохондрические и другие психопатологические расстройства и значительно улучшается засыпание. Наряду с этим, появляется и в последующем сохраняется миорелаксирующее действие. При продолжении терапии наблюдается дальнейший регресс симптоматики, наметившийся уже в первые дни лечения. При этом, так же как и при терапии хлордиазепоксидом, проявлялась превосходящая другие препараты анксиолитическая и антифобическая активность. К этому следует добавить, что малые дозы диазепама оказывали некоторое активирующее влияние, смещавшееся при увеличении дозировок седативным эффектом.

Близкой, хотя и не идентичной диазепаму, оказалась динамика состояния при назначении хлордиазепоксида. Как следует из анализа диаграмм 4 и 5, влияние на большинство анализируемых показателей (векторов) сохраняется при назначении и диазепама, и хлордиазепоксида, однако степень их выраженности различна. Прежде всего это относится к не столь быстрому регрессу вегетативных дисфункций. При назначении диазепама средняя величина (в баллах) выраженности вегетативных дисфункций изменялась от 1,6 до лечения к 0,84 на 10 день терапии и к 0,57 ко времени окончания терапии. Соответственно для хлордиазепоксида эти данные составляли 1,8 — 1,2 — 0,7. Темп и степень регресса наблюдавшихся навязчивостей, сенесто-ипохондрических и психастенических расстройств также были при назначении диазепама несколько выше, чем в процессе лечения хлордиазепоксидом. Миорелаксирующий эффект и седативное влияние хлордиазепоксида оказались более выраженными, чем у диазепама. Активирующего сопровождения транквилизирующего эффекта, отмечавшегося при назначении малых доз диазепама, не выявлялось.

Для оксазепама, в отличие от лечения диазепамом и хлордиазепоксидом, характерной оказалась не столь показательная и сравнительно замедленная редукция повышенной эмоциональной возбудимости, незначительное воздействие на вегетативные нарушения, менее выраженное анксиолитическое и антифобическое влияние.



Однако наряду с этим обнаружилось, что оксазепам фактически не обладает миорелаксирующим эффектом, седативным и активирующим компонентами транквилизирующего действия.

Мепробамат, как следует из сопоставления диаграмм, уступает препаратам из группы бензодиазепина по действию на все анализировавшиеся патологические нарушения. К десятому дню лечения мепробаматом значительной терапевтической динамики, аналогичной изменениям в состоянии при назначении диазепама, хлордиазепоксида или оксазепама, не отмечается. Вместе с тем, терапевтический эффект мепробамата сопровождается выраженной миорелаксацией и седативным сопровождением транквилизирующего действия.

Значительно отличается динамика состояния больных, получавших триоксазин, в сравнении с изменением психопатологических синдромов при назначении всех остальных изучавшихся транквилизаторов. Это выражается в меньшем влиянии триоксазина на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность невротических расстройств, нарушения ночного сна, вегетативные дисфункции и неврастенические расстройства. Наряду с этим, при назначении триоксазина полностью отсутствует миорелаксирующий эффект и выявляется активирующий компонент транквилизирующего действия. Изменения в состоянии больных при назначении триоксазина, так же как и при лечении мепробаматом, наступают, в отличие от терапии производными бензодиазепина, позже десятого дня лечения.

Динамика состояния в процессе терапии тацитином носит отличный от других транквилизаторов характер, хотя общая тенденция его влияния на изучавшиеся клинические показатели сохраняется. Это свидетельствует прежде всего о правомерности отнесения тацитина к группе транквилизаторов. Как следует из сравнения диаграмм, в отличие от диазепама и хлордиазепоксида, под влиянием тацитина отмечается отставание регресса вегетативных нарушений, в то время как эмоциональная напряженность, тревога и страх уменьшаются примерно с той же интенсивностью. Это является основанием считать вегетотропную активность тацитина незначительной. Обратное развитие депрессивных расстройств под действием тацитина наступает скорее и проявляется более стабиль-

но, чем  
позвол  
препа  
тацити  
рушен  
В срав  
нии та  
для пр  
особен  
своеобр  
ства за  
быстр  
дом, од  
Ана  
нитра  
чески д  
интенс  
других  
исследо  
лишь 19  
тистичес  
очередь,  
нитразеп  
ные наб  
восходя  
верное д  
ночного  
Разли  
транкви  
ного ана  
клиничес  
из рассмо  
паратам  
ношении  
возбудим  
ских пер  
во всей г  
визатор  
(табл. 8).  
сида это с  
1,0—0,7—  
на — 1,0—  
вают на



но, чем при назначении других транквилизаторов. Это позволяет рассматривать его как наиболее подходящий препарат при лечении невротической депрессии. Влияние тацитина на навязчивости и сенесто-ипохондрические нарушения во многом идентично действию диазепама. В сравнении с другими транквилизаторами при применении тацитина не отмечается миорелаксации, характерной для производных бензодиазепина, что, наряду с другими особенностями действия, придает препарату существенное своеобразие клинического эффекта. Нарушения расстройства засыпания при терапии тацитином купировались быстрее, чем при лечении диазепамом и хлордиазепоксидом, однако уступали действию нитразепама.

Анализ изменения состояния больных, получавших нитразепам, показал, что, за исключением статистически достоверного улучшения засыпания и снижения интенсивности интра- и постсомнических расстройств, других изменений за время лечения не произошло. При исследовании большего числа больных (нами изучалось лишь 19 человек) появится возможность получения статистически значимых результатов терапии, что, в свою очередь, позволит вернуться к уточнению вопроса о месте нитразепама среди других транквилизаторов. Проведенные наблюдения показывают, однако, значительно превосходящее остальные показатели и статистически достоверное действие нитразепама на различные нарушения ночного сна.

Различия в динамике состояния больных, вызываемые транквилизаторами, выявленные с помощью многовекторного анализа, позволяют установить их сравнительную клиническую активность в отношении влияния на каждый из рассмотренных показателей действия и присвоить препаратам своеобразный «ранг» (степень активности) в отношении друг к другу. Например, интенсивность регресса возбудимости и аффективной насыщенности невротических переживаний в сравнении с исходным состоянием во всей группе больных, получавших изучавшиеся транквилизаторы, выражалась в отношении: 1,0—0,5—0,2 (табл. 8). При назначении же диазепама и хлордиазепоксида это отношение составило 1,0—0,5—0,2; оксазепам — 1,0—0,7—0,4; мепробамата — 1,0—0,6—0,5; триоксазипа — 1,0—0,4—0,3. Представленные соотношения указывают на сравнительно более выраженную «тропность»



Сравнительная оценка действия наиболее распространенных транквилизаторов  
по основным компонентам их клинической активности

ПРЕПАРАТЫ	Влияние на эмоцион. возбудимость и аффективную насыщенность переживаний (.глобальная оценка транквилизирующего действия)	Седативное действие	Активирующее действие	Влияние на симптоматику повышенной раздражительности	Влияние на симптоматику повышенной истощаемости	Влияние на психастенические расстройства	Влияние на депрессивную симптоматику	Влияние на навязчивости	Влияние на сенестопатические расстройства	Влияние на ипохондрические расстройства	Миорелаксирующее действие	Противосудорожное действие	Влияние на расстройства засыпания	Влияние на интрасомнические расстройства	Влияние на постсомнические расстройства	Влияние на вегетативные дисфункции
МЕПРОБАМАТ	5	3	4 3	4	4	3	5	4	4	4	5	5	5	5	2	6
ТРИОКСАЗИН	6	6	1 6	6	1	5	4	5	5	5	6	6	6	6	1	5
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД	2	1	5 2	1	5	2	2	2	2	2	3	3	2	2	4	2
ДИАЗЕПАМ	1	5	2 5	3	2	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	1
ОКСАЗЕПАМ	3	4	3 3	2	3	4	3	3	3	3	4	4	4	4	5	3
НИТРАЗЕПАМ	4	2	6 4	5	6	6	6	6	6	6	2	2	1	1	6	4

дiazep  
мости  
сравне  
Уточн  
ности  
ны аб  
и посл  
вытек  
ставле  
тельны  
первом  
выраж  
стах —  
эффект  
Пол  
хотроп  
изучав  
разрабо  
менени  
ние пре  
денни  
лений.



дiazепама и хлордiazепоксида к эмоциональной возбудимости и аффективной насыщенности переживаний по сравнению с оксазепамом, мепробаматом и триоксазином. Уточняющим критерием для распределения по эффективности препаратов служат и указанные в таблицах величины абсолютной разницы средних показателей до начала и после окончания терапии. На основании сопоставлений, вытекающих из проведенных расчетов, в таблице 10 представлены «ранги» 6 препаратов с выраженными отличительными чертами транквилизирующего эффекта. На первом месте расположены препараты с наиболее выраженным действием, на втором и последующих местах — в соответствии со снижением силы клинического эффекта.

Полученные данные об индивидуальных спектрах психотропной активности и сравнительной характеристике изучавшихся транквилизаторов были положены в основу разработки показаний для их дифференцированного применения в психиатрической практике. Ранговое соотношение препаратов послужило также основанием для проведения некоторых клинико-экспериментальных сопоставлений.



## ГЛАВА ТРЕТЬЯ

### КЛИНИЧЕСКИЙ И КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Психотропные препараты, относимые к транквилизаторам, не обладают идентичными механизмами действия. Однако избирательность клинического эффекта, близость характера действия и, наоборот, — отсутствие лечебного влияния при сходных клинических состояниях ставят перед исследователями задачу выяснения общих механизмов и путей действия транквилизаторов. Поиски в этом направлении до настоящего времени не увенчались полным успехом. Пытаясь разрешить поставленную задачу, авторы в большинстве случаев пользуются экспериментальными электрофизиологическими и фармакологическими методами исследования. Имеющаяся по этому поводу огромная литература, вероятно, лишь незначительно уступает по объему опубликованным данным о клиническом действии транквилизаторов и требует специального рассмотрения. Однако необходимо отметить, что для наиболее типичных препаратов группы транквилизаторов — мепробамата, производных бензодиазепа и некоторых других, — установлено их преимущественное влияние на образования лимбической системы головного мозга (Berger, 1954; Baird с соавторами, 1957; Schallek, Kuehn, 1960; Roldan, Escodar, 1961; Himwich с соавторами, 1962 и др.).

Эти данные подтверждены электроэнцефалографическими исследованиями, выполненными на людях (Arrigo с соавторами, 1965; Miyake, 1965; Enge с соавторами, 1966 и др.). Под действием небольших доз хлордиазепоксида (1—5 мг/кг) на электрокортикограмме свободно передвигающихся кошек с хронически введенными электродами прежде всего наблюдается появление медленной импульсации в области гиппокампа, перегородки и миндалевидного комплекса без изменения характера разрядов в коре. Это коррелирует с транквилизирующим влиянием препа-



рата на поведение животного. Только по мере увеличения дозы до 10 мг/кг появляются медленные волны во всех регистрируемых отведениях (Schallek, Kuehn). Аналогичное действие оказывают мепробамат, диазепам и другие транквилизаторы.

Под влиянием большинства препаратов на электроэнцефалограмме человека отмечается так называемый «либриум-эффект», впервые описанный Kaim и Rosenstein (1960). Он состоит в возрастании бета-ритма в теменных, центральных и лобных отведениях электроэнцефалограммы одновременно с купированием тревоги и страха. Исследователи считают, что наиболее характерно для электроэнцефалографической картины влияния различных транквилизаторов подавление вызванных разрядов последствия в таламических образованиях и лимбической системе. При этом мепробамат повышает порог раздражения и уменьшает продолжительность судорожных разрядов в таламусе, гиппокампе, миндалевидном комплексе, области перегородки, производные же бензодиазепина оказывают влияние преимущественно на разряды в области таламуса и миндалевидного комплекса. (В отличие от этого хлорпромазин и другие нейролептики — производные фенотиазина — снижают порог возникновения судорожных разрядов в таламусе и миндалевидном комплексе).

Указанные данные являются, по мнению большинства авторов, основой для понимания действия транквилизаторов на лимбическую систему. При этом считается, что описываемое отдельными исследователями влияние транквилизаторов на спонтанные показатели электроэнцефалограммы и электрокортикограммы не имеет непосредственной связи с действием на новую кору, а является опосредованным эффектом, осуществляемым через подкорковые структуры. Такое понимание «точки приложения» действия транквилизаторов, по мнению многих исследователей, находится в прямой связи с характером их клинического «эмоцпотропного» атарактического действия.

К сожалению, в имеющейся литературе для обсуждения вопросов механизма действия транквилизаторов редко привлекается клинический анализ их действия. Между тем, некоторые проявления клинического эффекта транквилизаторов такие, например, как миорелаксация, атаксия,



влияние на вегетативные расстройства, могут быть подвергнуты «топическому» анализу с позиций современной неврологии. В свою очередь, результаты этого анализа, наряду с имеющимися данными о «эмоциотропности» транквилизаторов, могут явиться базой для рассмотрения путей их действия в центральной нервной системе.

### КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ

Приведенные в предыдущих главах данные о характере общих закономерностей действия транквилизаторов дают основание с позиций клинической психофармакологии обратиться к обсуждению некоторых механизмов их действия. Ведущим в этом отношении является неврологический анализ, позволяющий рассматривать представленные данные с учетом их «топического» действия на мозговые структуры. При проведении неврологического анализа нам представлялось целесообразным на примере производных бензодиазепина, как наиболее эффективных, а также ряда других препаратов, сопоставить характер трех рядов условно разделяемых клинических фактов: эмоциотропного, вегетотропного и миорелаксирующего влияния транквилизаторов<sup>1</sup>.

Предпосылками неврологического анализа действия транквилизаторов на мозговые структуры являлись общепризнанные в неврологии положения о многоуровневой системе организации мозговой деятельности, интеграции соматических, вегетативных, психических функций и о взаимодействии их в ходе осуществления сложных физиологических процессов (П. К. Анохин, 1940, 1962; И. Н. Филимонов, 1955; А. Р. Лурия, 1970 и др.). Опыт современной неврологии позволяет оценить функциональное состояние центральных и периферических иннервационных аппаратов (спинальный, бульбарный, гипоталамический, корковый уровни) и дифференцировать клинические проявления, типичные для каждого уровня мозга (Н. К. Боголепов, 1954, 1971; А. М. Вейн, 1971, 1972; Д. Г. Шефер, 1971 и др.). При этом каждая функция в «вертикальном разрезе» может поражаться в любом своем звене, что отражается на ее деятельности в целом.

<sup>1</sup> Неврологический анализ клинического действия транквилизаторов проводился совместно с докторами мед. наук Н. Н. Брагиной и Э. П. Флейсом.



Как уже отмечалось, эмоциотропное действие транквилизаторов выражается в достаточно универсальном влиянии на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность невротических переживаний. Терапевтический эффект при вегетативных дисфункциях распространяется преимущественно на пароксизмальные нарушения вегетативно-эффекторной иннервации и вегетативное «сопровождение» эмоционально насыщенных невротических и неврозоподобных расстройств. При анализе этого своеобразия в клиническом действии транквилизаторов следует учитывать, что клинко-физиологическими исследованиями Н. П. Бехтеровой, 1972; А. М. Вейна, 1972; Castat, 1952; Maclean, 1952, 1954; Hess, Akert, 1955; Olds, 1956; Delgado, 1960; Brady, 1963; Lilli, 1963; Green, 1964; Sager, 1965 и др. в последние годы было показано, что в формировании висцеромоторных и аффективно-висцеральных пароксизмов главная роль принадлежит лимбико-ретикулярным структурам. Обширные связи этих отделов мозга с неспецифическими стволовыми системами и неокортексом создают условия для развития глобальных генерализованных реакций. Гиппокампово-миндалевидный комплекс, ядра подбугорья и орального отдела ствола обеспечивают взаимодействие корковых и подкорково-стволовых формаций, необходимое для осуществления любой целостной функции. Этим определяется сложная интеграция висцеральных, соматических и психических функций и в конечном счете «поведенческий» характер сдвигов, наступающих при поражении срединно-базальных отделов.

Исходя из семплогического анализа клинической патологии, на которую транквилизаторы оказывают терапевтическое воздействие, можно высказать предположение о их преимущественном влиянии на лимбико-ретикулярные структуры мозга. Отсутствие значительного вегетотропного эффекта при лечении транквилизирующими средствами, как отмечалось выше, гипертонических кризов и мигренозных пароксизмов, по-видимому, обусловлено более глубокой перестройкой в этих случаях центральных и периферических иннервационных аппаратов, участием гуморальных факторов, наследственной предрасположенностью и другими нарушениями, остающимися интактными к действию транквилизаторов.

Важным дополнением клинического неврологического



анализа действия транквилизаторов является исследование собственного им миорелаксирующего эффекта.

Для решения вопроса о субстрате, реализующем миорелаксацию, определенное значение имеют фактические данные, полученные в наших наблюдениях в клинике и эксперименте (Ю. А. Александровский, Т. А. Клыгуль, В. Н. Прокудин, 1970), об отсутствии параллелизма между транквилизирующим и миорелаксирующим эффектами. Это может свидетельствовать о том, что терапевтическое и «побочное» действие транквилизаторов не определяются их влиянием на одни и те же мозговые системы. В наших наблюдениях миорелаксация при назначении разных транквилизаторов не имела клинических черт каталепсии или пароксизмальной миоплегии, как это наблюдается иногда при введении нейролептиков (Э. П. Флейс, 1969). Это делает маловероятным предположение о дисэнцефальной области мозга, как месте приложения миорелаксирующего действия транквилизаторов.

Сравнительный анализ действия транквилизаторов на моно-и полисинаптические рефлексy свидетельствует об обязательном участии спинальных механизмов в развитии миорелаксации. И в эксперименте на животных, и в клинической практике наблюдается антагонизм между миорелаксирующим действием транквилизаторов и влиянием стрихнина. Действие стрихнина облегчает полисинаптические рефлексy, оказывая влияние, главным образом, на передачу импульсов тормозного характера в различных вставочных нейронах (нейроны промежуточного ядра Кахала, клетки Реншоу), что, по-видимому, и способствует снятию миорелаксации. Eccles (1959) считает, что синапсы полисинаптических проприоспинальных путей, вероятно, являются местом приложения миорелаксирующего действия транквилизаторов группы бензодиазепина. Что касается атаксии, то, по всей вероятности, она обусловлена торможением передачи импульсов по системам задних столбов, тормозные влияния вставочных нейронов которых также блокируются стрихнином.

Выявляемая многозначность клинических эффектов транквилизаторов не может, как нам представляется, лишить их топического действия в центральной нервной системе. Проведенный на основании полученных данных неврологический анализ структуры клинических симптомов, на которые направлено действие транквилизато-



ров, позволяет соотнести их со меднобазальными мозговыми структурами и, в первую очередь, с центральными звеньями лимбической системы, гиппокампом и ядрами подбугорья. Лишь в таком смысле можно говорить о «точке приложения» действия транквилизаторов. Воздействием на эти отделы мозга, как показали клинические и экспериментальные исследования у человека и лабораторных животных, можно получить различные эмоциональные состояния — страха, гнева, тревоги, напряженности и т. п. и сопровождающие их висцерально-вегетативные и соматические корреляты (Н. П. Бехтерева; Н. К. Боголепов; Р. Г. Голодец; Charman; Gellhorn; Loofbourow; Sen-Jacobsen и др.). Как показывает клиническая практика, именно к этим нарушениям обращено терапевтическое действие транквилизаторов.

Таким образом, исходя из клинического неврологического анализа, можно полагать, что в наиболее общей форме весь комплекс лечебного действия транквилизаторов обусловлен нормализующим влиянием на функциональные состояния центральных и периферических аппаратов, участвующих в формировании эмоциональных реакций. При этом мы не склонны проводить прямолинейную связь между действием транквилизаторов и эмоциональной нормализацией, ибо возникновению каждого эмоционального состояния всегда предшествует психическая интерпретация того или иного явления (Goshen, 1967; П. В. Симонов, 1970 и др.). Эта точка зрения базируется на принципиальном понимании того, что эмоция — часть единой познавательной деятельности человека, отражающая его отношение к действительности. Эмоциональное состояние возникает, как и все вообще психические акты, под влиянием окружающего. Элементарные эмоции реализуются прежде всего на основе безусловнорефлекторной деятельности, то этические и эстетические эмоции базируются на сложных условнорефлекторных связях, которые невозможно представить без непосредственной деятельности высших корковых образований.

Косвенным подтверждением этого являются клинические факты, свидетельствующие о том, что у людей, адаптированных к тому или иному воздействию, не наблюдается вызванного им эффективно-шокового невротического



состояния (невроза испуга). Об этом, в частности, пишет А. М. Свядощ (1971). Исходя из сказанного, нам не представляется возможным, говоря об «эмоциотропности» и «сенсорнотропности» действия транквилизаторов, исключить возможность их непосредственного влияния на идеаторные функции. Это тем более правомерно, что современная нейрофизиология обращает внимание на то, что любое эмоциональное напряжение зависит от «прагматической неопределенности», т. е. от недостатка сведений и навыков, необходимых для выбора и осуществления наиболее эффективных действий (Д. Ю. Архангельский, А. Н. Лукьянов, П. В. Симонов и др., 1971). Сведения и навыки, как известно, являются следствием соответствующей интеллектуальной и физической подготовки.

Скорее всего терапевтический психотропный эффект транквилизаторов определяется комплексным и взаимосвязанным воздействием на механизмы эмоционально-сенсорных и идеаторных нарушений при расстройствах функциональной системы (в понимании П. К. Алохина), определяющей адаптированное поведение человека.

С таким дополнением мы согласны с Т. Я. Хвиливицким, Kühne и др. авторами, отстаивающими концепцию о эмоциотропности всех психотропных препаратов, включая и транквилизаторы. При этом транквилизирующий эффект распространяется на основные группы эмоциональных состояний, включая стенические и астенические, что свидетельствует о глобальном нормализующем действии транквилизаторов на эмоциональную сферу. В связи с этим появляется возможность высказать предположение о том, что терапевтическое влияние транквилизаторов носит достаточно универсальный характер и осуществляется через нормализацию нарушенных возможностей общих звеньев всей системы эмоционально-аффективного реагирования. Это, в свою очередь, ведет к упорядочению адаптивной деятельности человека, нарушающейся в процессе «становления» и декомпенсации любого «пограничного» состояния.

Миорелаксирующий и атактический эффект транквилизаторов, как следует из приведенных данных, по-видимому,

связан  
нейро

Вы  
ности  
жение  
провед  
действ  
показа  
данны  
во вре  
ний (1  
так же  
сравни  
лее ти  
торов,

Спе  
транкв  
литера  
гом о  
(нейро  
внем  
тормоз  
антаго  
ствием  
тельно  
влияни  
систем

На  
активн  
торов,  
исполь  
щим а  
ратов.

Обс  
дозы в  
чения

В  
совмест



связан с их непосредственным воздействием на спинальные нейронные системы.

### НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

Выявление отдельных показателей клинической активности транквилизаторов и их условное ранговое расположение между собой явились основанием для попыток проведения клинико-фармакологических сопоставлений действия препаратов. Для сравнения с клиническими показателями действия транквилизаторов использовались данные, полученные Ю. И. Вихляевым и Т. А. Клыгуль во время проведения серии фармакологических исследований (1966—1972). Основной целью этих работ являлось, так же как и при клиническом изучении, определение сравнительной фармакологической активности (по наиболее типичным показателям-тестам) тех же транквилизаторов, которые изучались и в клинике.

Спектр фармакологической активности большинства транквилизаторов в эксперименте, как следует из данных литературы, характеризуется рядом общих черт, во многом отличающих их от других психотропных средств (нейролептиков, антидепрессантов): выраженным действием в условиях конфликтной ситуации и внешнего торможения, влиянием на оперантные условные рефлексy, антагонизмом с судорожным эффектом коразола, отсутствием избирательного действия на двигательнo-оборонительные условные рефлексy, а также незначительным влиянием на периферическую вегетативную нервную систему.

На рис. 10 представлены спектры фармакологической активности наиболее широко применяемых транквилизаторов, установленные в опытах на мышах по широко используемым и наиболее адекватным методам, позволяющим анализировать различные стороны действия препаратов.

Обозначенные на рисунке точки представляют ЭД<sub>50</sub> — дозы в мг/гк, вызывающие эффект у 50% животных (обозначения на рисунке нанесены по логарифмической шкале).

<sup>1</sup> В данном разделе использованы материалы, полученные совместно с Ю. И. Вихляевым, Т. А. Клыгуль и В. Н. Прокудиным.



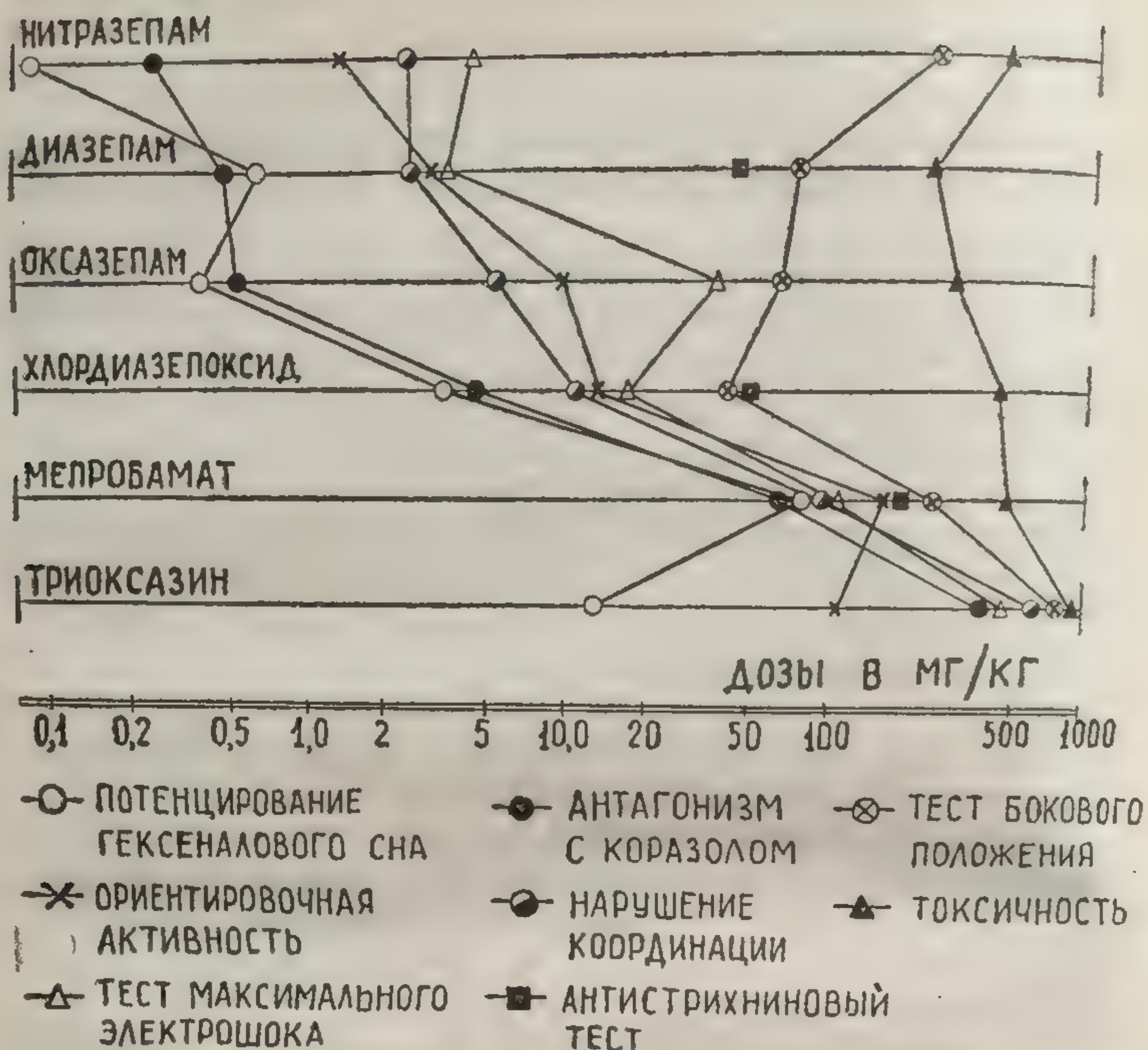


Рис. 10. Спектры фармакологической активности транквилизаторов.

Гипнотранквилизирующее действие транквилизаторов оценивалось по антикоразоловому тесту. Снотворное действие — по способности потенцировать гексеналовый сон. Седативный эффект — по угнетению ориентировочной активности по тесту «залезания на сетку». О противосудорожной активности судили по способности транквилизаторов устранять максимальный электросудорожный припадок и, наконец, миорелаксирующее действие оценивалось по нарушению координации движений по тесту «вращающегося стержня» и «боковому» положению. Определялась также токсичность препарата.

Наибольшей активностью и избирательностью действия транквилизаторы обладают по подкожному антикоразоловому тесту, характеризующему, по мнению многих исследователей (А. В. Богатский с соавторами; Bastian и др.), гипнотранквилизирующий эффект и потенцирование гексеналового сна. Для нитразепама, диазепама и оксазепама эффективные 50% дозы ( $ЭД_{50}$ ) по этим тестам составили

0,02—0,1  
 начина  
 зующи  
 ций по  
 сации  
 «враща  
 ляются  
 максим  
 к сме  
 с утрат  
 Сра  
 наибол  
 потенц  
 которы  
 ные тр  
 его фа  
 ложени  
 ты. В  
 избира  
 при ув  
 седатив  
 в этом  
 между  
 Спе  
 диазеп  
 от 0,1  
 ческих  
 шой п  
 широте  
 лизиру  
 диазеп  
 доз, в  
 какого-  
 та дейс  
 у други  
 степен  
 того, и  
 чем на  
 фармак  
 по срав  
 проявл  
 широта  
 релакси



0,02—0,27% от LD<sub>50</sub>. При дальнейшем увеличении доз начинают проявляться седативные эффекты, характеризующиеся угнетением у животных ориентировочных реакций по тесту «залезания на сетку», признаками миорелаксации и нарушением координации движений по тесту «вращающегося стержня». На том же уровне доз проявляются противосудорожные свойства препаратов по тесту максимального электрошока. И, наконец, в дозах, близких к смертельным, отмечается глубокая миорелаксация с утратой «рефлекса переворачивания».

Сравнительное изучение препаратов показывает, что наиболее выраженным снотворным эффектом по тесту потенцирования тексеналового сна обладает нитразепам, который почти на целый порядок доз превосходит остальные транквилизаторы. Снотворный компонент в спектре его фармакологической активности занимает ведущее положение, перекрывая и наслаиваясь на другие компоненты. В противоположность этому, у диазепама наиболее избирательным является антикоразоловый эффект и лишь при увеличении доз к нему присоединяются снотворное, седативное и миорелаксирующее действия. Оксазепам в этом отношении занимает промежуточное положение между диазепамом и хлордиазепоксидом.

Спектр фармакологической активности нитразепама, диазепама, оксазепама охватывает широкий диапазон доз от 0,1 до 400,0 мг/кг со значительным отставанием токсических эффектов от основных, что свидетельствует о большой избирательности и значительной терапевтической широте их действия. В противоположность этому транквилизирующий, седативный и снотворный эффекты хлордиазепоксида развиваются примерно на одинаковом уровне доз, в связи с чем трудно судить о преобладании у него какого-либо одного вида действия. Терапевтическая широта действия хлордиазепоксида значительно меньше, чем у других производных бензодиазепина. Еще в большей степени это можно отнести к мепробамату, который, кроме того, и по своей абсолютной активности (в дозах) больше чем на порядок уступает бензодиазепинам. Спектр его фармакологической активности еще более сужен, даже по сравнению с хлордиазепоксидом. Эффекты мепробамата проявляются в узком диапазоне доз, а терапевтическая широта незначительна: снотворный, седативный и миорелаксирующий компоненты следуют вплотную за основ-



ными, что создает предпосылки для проявления сопутствующих побочных явлений.

Спектр фармакологической активности триоксазина в значительной степени отличается от спектра транквилизаторов бензодиазепинового ряда и имеет иную качественную характеристику. Этот препарат не обладает избирательностью действия по антикоразоловому тесту, не имеет противосудорожных свойств, с другой стороны, у него выражены седативные эффекты по угнетению ориентировочной активности и потенцированию гексеналового сна. К этому можно добавить, что триоксазин не вызывает изменения поведения животных в условиях конфликтной ситуации, но, подобно нейролептикам, избирательно подавляет двигательно-оборонительные условные рефлексy и обладает гипотензивным действием. Таким образом, триоксазин имеет иной характер фармакологического действия в сравнении с транквилизаторами бензодиазепинового ряда.

Более дифференцированное и детальное изучение транквилизаторов по некоторым сложным психофармакологическим моделям позволило выделить у них 6 основных видов действия: собственно транквилизирующее, активирующее, седативное, снотворное, миорелаксирующее и противосудорожное.

При проведении исследования наиболее сложным представлялось изучение в эксперименте собственно транквилизирующего действия ввиду трудности создания у животных адекватных состояний страха, тревоги, беспокойства, напряжения, редуцирующихся под действием транквилизаторов в клинике. Для этой цели используются многие приемы, из которых наиболее отвечающими задачам клинико-экспериментального сопоставления являются, с нашей точки зрения, методики внешнего торможения и конфликтной ситуации.

Конфликтная ситуация создавалась в опытах столкновением положительного питьевого рефлексa и отрицательного болевого. Крыс с выработанным сильным чувством жажды в момент взятия воды раздражали электротоком, что создавало столкновение двух противоположных мотиваций — положительной (стремление к воде) и отрицательной (связанной с получением сильного болевого раздражения). В результате возникало конфликтное неуравновешенное поведение, которое характеризовалось общим напряжением, беспокойством, тревогой и страхом, когда животное металось по камере, подкрадывалось к поилке, но, не взяв воды, отпрыгивало от нее и т. д.

Тр  
ческо  
вие, I  
дения  
резко  
с эти  
норм  
жпв  
мод  
пра  
изуча  
депре  
ности  
распо  
диазе  
наход  
компо  
Не  
те, соз  
го лаб  
Эта  
ный на  
либо в  
бильной  
условн  
тормози  
по пере  
Пов  
характе  
затормо  
ностью.  
В у  
зующе  
с доста  
диазеп  
следую  
Нар  
фарман  
заметно  
эффект  
Для  
транкви  
шей в м  
ные пер



Транквилизаторы оказывают избирательно-специфическое, свойственное только этому классу веществ действие, проявляющееся в нормализации конфликтного поведения, снятии напряжения и беспокойства, в связи с чем резко увеличивается число попыток взятия воды. В связи с этим можно предполагать, что именно нормализация конфликтного поведения у животных является наиболее адекватной моделью для характерного в клинической практике транквилизирующего действия изучаемых препаратов. Нейролептики, анальгетики, антидепрессанты по этой модели не эффективны. По активности в этом отношении изучавшиеся транквилизаторы располагались следующим образом: нитразепам, хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, т. е. на первом месте находятся препараты с более выраженным седативным компонентом и меньшим активирующим действием.

Несколько иное нарушение поведения, чем в конфликте, создается при методике внешнего торможения питьевого лабиринтного навыка и условных рефлексов.

Эта модель состоит в том, что на выработанный ранее условный навык (пищевой или оборонительный) воздействуют каким-либо внешним раздражителем, что приводит к торможению стабильной условной реакции. В опытах двигательного-оборонительного условного рефлекс или питьевой рефлекс по лабиринтной методике тормозился включением сильного источника света непосредственно перед выполнением рефлекса.

Поведение животного в момент действия «внешнего тормоза» характеризуется также беспокойством, страхом, тревогой, но на заторможенном фоне с двигательной и эмоциональной подавленностью.

В условиях внешнего торможения наиболее нормализующее транквилизирующее действие оказал препарат с достаточно выраженным активирующим компонентом — диазепам, за которым в порядке убывания активности следуют нитразепам и хлордиазепоксид.

Наряду с транквилизирующим действием, в спектре фармакологической активности изучавшихся препаратов заметное место занимает активирующий и седативный эффекты.

Для изучения этих видов действия исследовалось влияние транквилизаторов на спонтанную двигательную активность мышечной в многоканальном актометре, где учитывались горизонтальные перемещения животных.



Хлордиазепоксид, диазепам и нитразепам оказывали двойственное влияние на спонтанную двигательную активность мышей. В малых дозах (0,01—0,1 мг/кг внутривентриально) наблюдалось статистически значимое увеличение активности животных в 1,5—2 раза по сравнению с контролем. При повышении доз активирующее действие постепенно уменьшалось и переходило в седативное, сопровождавшееся снижением двигательной активности. Триоксазин в широком диапазоне доз от 0,1 до 100,0 мг/кг активирующим эффектом не обладал, а слабое седативное действие его проявлялось, начиная от дозы 50—100 мг/кг.

Активирующий эффект транквилизаторов выявляется также при использовании некоторых сложных моделей оперантного поведения крыс с выработкой нового стереотипа дифференцированного получения воды при нажатии на рычаг только в 20-секундный период подкрепляемый световым сигналом. Введение транквилизаторов в первый день переделки стереотипа на более сложный приводит к активизации поведения и увеличению межсигнальных неподкрепляемых действий. В порядке убывания активности по этому виду действия наиболее активные препараты расположились следующим образом: диазепам — нитразепам — хлордиазепоксид.

Другим, не менее значительным компонентом действия транквилизаторов, является седативный эффект, который определялся как по угнетению спонтанной двигательной активности, так и по подавлению различных условных и безусловных рефлексов (оборонительного, питьевого, «лабиринтного» рефлексов, «оперантного» поведения). Наиболее отчетливо выраженным седативным действием по всем тестам обладает нитразепам, за которым следуют диазепам и хлордиазепоксид.

Таким образом, транквилизирующее действие изучаемой группы препаратов дополняется двумя во многом противоположными друг другу эффектами — активирующим и седативным. Разнообразное сочетание этих трех видов действия у каждого отдельного препарата создает его своеобразный, оригинальный эффект действия. Так, диазепам является препаратом с наиболее выраженным транквилизирующим действием, который дополняется активирующим компонентом. У нитразепама и хлордиазепоксида транквилизирующее действие сопровождается отчетливыми седативным и снотворным эффектами.

Мно  
по нару  
и боков  
действи  
(5—100

По  
ных д  
транкви  
ческой  
певтиче  
хлордиа

Особ  
противо  
максим  
коразол  
ности и

Пров  
следова  
ные для  
по ним

Сравни

экс

Испол

Влиян  
ситуаци  
Влиян  
можение  
Подав  
„оборон  
лекса  
Актив  
го“ пове  
Потен  
налого  
Мног  
действие  
го полож  
Против  
действие  
мального



Миорелаксирующее действие транквилизаторов определялось по нарушению координации движений, рефлексу подтягивания и боковому положению. Проявления этого комплекса показателей действия препаратов развиваются на более высоком уровне доз (5—100 мг/кг внутривенно).

По соотношению ЭД<sub>50</sub> по этим тестам и 50% эффективных доз по специфическим методикам, отражающим транквилизирующее действие, можно судить о терапевтической широте действия препаратов. Наибольшую терапевтическую широту имеет диазепам, наименьшую — хлордиазепоксид и мепробамат.

Особенностью действия транквилизаторов является их противосудорожная активность, выявляемая, как по тесту максимального электрошока, так, особенно, и по антикоразоловому тесту. По спектру противосудорожной активности изучавшиеся препараты напоминают триметин.

Проведенные экспериментально-фармакологические исследования позволили выявить основные, наиболее типичные для транквилизаторов виды действия и сопоставить по ним активность различных препаратов. В таблице 11

Т а б л и ц а 11

Сравнительная оценка действия наиболее распространенных транквилизаторов по основным показателям экспериментально-фармакологической активности

Используемые методики	„Ранг“ препарата					
	Диа- зепам	Нитра- зепам	Окса- зепам	Хлор- диазе- поксид	Медро- бамат	Три- ксазин
Влияние на конфликтную ситуацию	3	1	4	2	5	6
Влияние на внешнее торможение	1	2	4	3	5	6
Подавление условного „оборонительного“ реф- лекса	3	1	4	2	5	6
Активация „оперантно- го“ поведения	1	—	2	3	4	—
Потенцирование гексе- нального сна	3	1	2	4	6	5
Миорелаксирующее действие по тесту боково- го положения	4	2	3	1	5	6
Противосудорожное действие по тесту макси- мального электрошока	1	2	4	3	5	6



представлено ранговое распределение транквилизаторов по показателям экспериментально-фармакологического действия. Это послужило основанием для попыток проведения клинко-экспериментальных параллелей в действии транквилизаторов.

При сопоставлении отдельных показателей клинического и экспериментального действия транквилизаторов, отражающих общепармакологические закономерности, мы столкнулись с определенными трудностями. Экспериментальная оценка психотропного действия транквилизаторов, как и других психотропных средств, затруднена в связи с невозможностью создания у животных нарушений невротического характера, которые полностью моделировали невротические расстройства у человека и позволяли бы проводить точные аналогии, а также с неодинаковостью метаболизма транквилизаторов у животных и человека и трудностью отбора сравниваемых показателей действия.

С учетом этого, мы считали наиболее соответствующим задачам исследования метод корреляции эффектов по рангам. Важным преимуществом этого приема сопоставления экспериментального и клинического действия препаратов является возможность использования для сравнения масштабно сопоставимых («ранговых») величин, позволяющих стандартизовать субъективные оценки и оказывающихся полезными при сопоставлении параметров, лишенных общих собственных единиц измерения (Mills, 1958).

Использование ранжированного распределения препаратов позволяет производить расчеты, в основе которых лежат индивидуальные или обобщенные качественные характеристики. Аналогичные методы корреляции рангов экспериментальных и клинических показателей действия препаратов успешно используются при статистической обработке результатов в биологии и медицине, в том числе и в фармакологии. С полученными в процессе настоящего исследования «рангами» клинической активности транквилизаторов (табл. 10) сопоставлялись показатели их экспериментального действия. При этом ранговая оценка была проведена по всем наиболее типичным видам экспериментальной активности препаратов.

Сравнение полученных в результате клинического и экспериментального анализа рангов влияния транквилизаторов на показатели их действия производилось с использованием коэффициента корреляции Spearman (один из коэффициентов корреляции рангов), вычислявшегося по формуле:

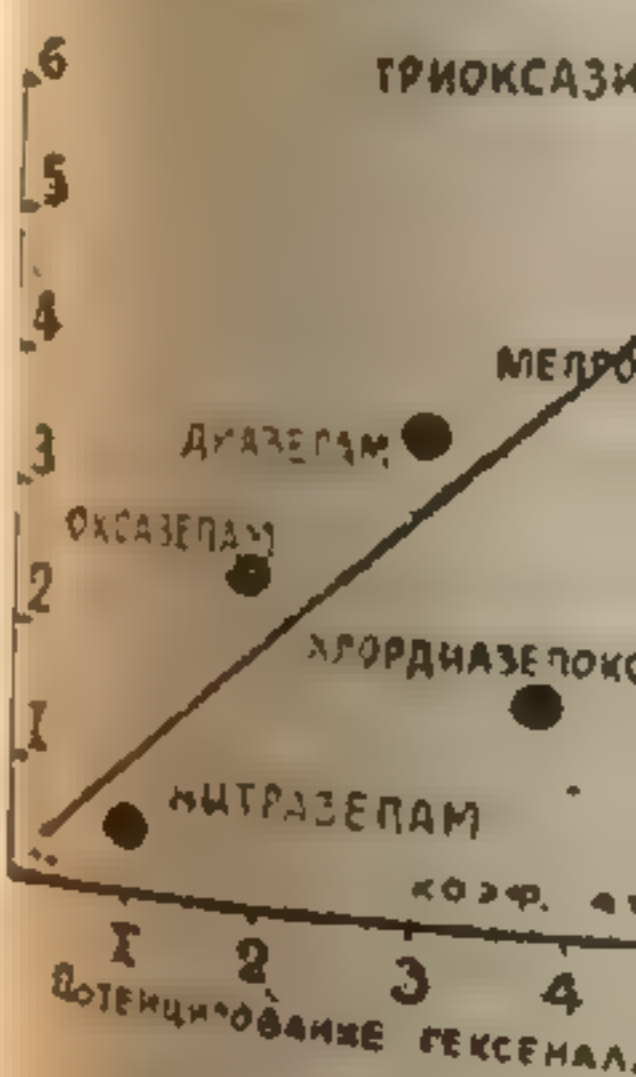
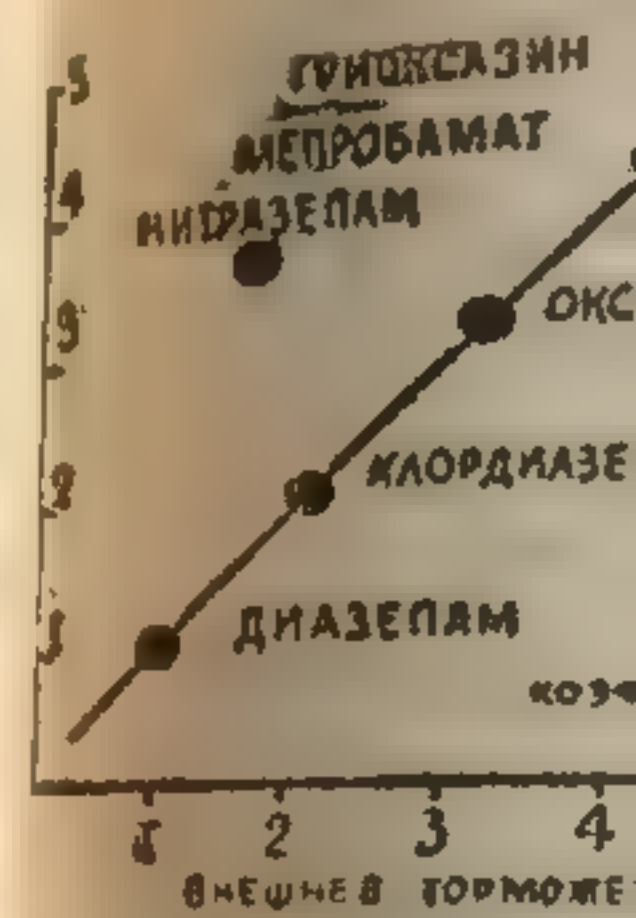


Рис. 11.

На  
логичес  
лизатор  
активно  
вается  
возбуди  
ских ра  
тально  
внешнее  
животно  
ся сом  
противо



$$r = 1 - \frac{G \sum d^2}{N^3 - N}$$

где  $d$  — разность между рангами,  $N$  — число проб,  $\Sigma$  — знак суммы. Статистически достоверными считались величины коэффициента Spearman, превышающие 0,5 (Miles, 1965; Van der Varden, 1960; Pöldinger, 1970).

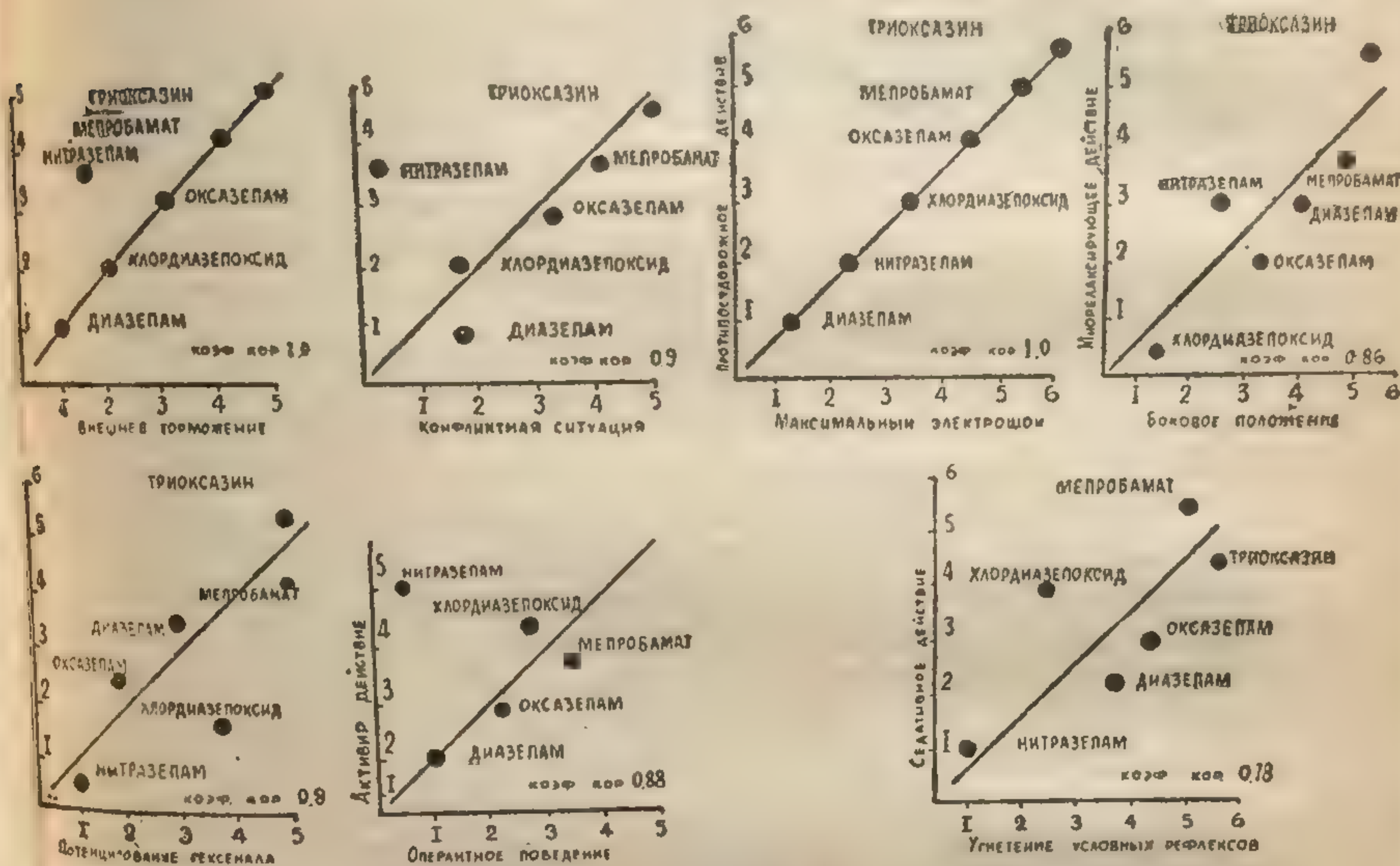


Рис. 11. Некоторые корреляции между клиническими и экспериментальными эффектами транквилизаторов.

На рис. 11 представлены результаты сопоставления логически оправданных наиболее типичных для транквилизаторов показателей клинической и экспериментальной активности с учетом их ранжирования. При этом сравнивается воздействие транквилизаторов на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность невротических расстройств в клинике с влиянием на экспериментально вызванную конфликтную ситуацию, а также на внешнее торможение условнорефлекторной деятельности животного. На других диаграммах рисунка сопоставляется сомнолентное, активирующее, миорелаксирующее и противосудорожное действие препаратов.



Как видно из значений коэффициента Spearman, обозначенных на диаграмме, во всех рассмотренных случаях можно говорить о высоком уровне идентичности рангов транквилизаторов в сопоставляемых рядах показателей действия. Это позволяет применять указанные экспериментальные показатели активности транквилизаторов в качестве существенных для предвидения сопоставлявшегося с ними своеобразия клинического эффекта.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить значимость прежде всего методики внешнего торможения и, в меньшей степени, конфликтной ситуации для глобальной оценки транквилизирующего действия препаратов, теста потенцирования гексеналового сна — для оценки их сомнолентных свойств, методики максимального электрошока — для характеристики противосудорожного эффекта и т. д. Идентичность экспериментальных и клинических данных по большинству сравниваемых показателей возрастает при исключении из ряда сопоставляемых транквилизаторов нитразепама. Преобладание в спектре активности этого препарата, как уже отмечалось выше, сомнолентного действия над всеми другими видами экспериментальной и клинической активности выделяет его из числа других производных бензодиазепина и вообще транквилизаторов и придает специфические особенности действия.

Полученные на основании клинко-экспериментальных сопоставлений представления об избирательности влияния транквилизаторов дают дополнительные возможности для понимания специфики их действия в сравнении с другими психолептическими средствами, а также способствуют уточнению прогностической характеристики их клинического действия на основании экспериментальных исследований.

ДЛЯ  
СОС

Для  
терапев  
торов  
в кажд  
ветстви  
отмеча  
пени в  
в перву  
активно  
транкви  
с налич  
и ко вре  
телей н  
дательно  
ствие) и  
терапевт  
ставлен  
показате  
во всей  
(стр. 22  
ния бол  
рис. 12--  
ние во в  
Пред  
явившей  
ческого  
основу  
расстрой  
и расстро



## ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

### ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С «ПОГРАНИЧНЫМИ» СОСТОЯНИЯМИ И НЕКОТОРЫМИ ДРУГИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Для выяснения общих тенденций в направленности терапевтического действия сравнивавшихся транквилизаторов у всех 278 изучавшихся больных и отдельно — в каждой из выделенных диагностических групп, в соответствии с принципами многовекторного анализа, как уже отмечалось выше, был произведен подсчет частоты и степени выраженности начальных расстройств, на которые в первую очередь распространяется их терапевтическая активность (основные показатели клинической активности транквилизаторов). Полученные данные сопоставлялись с наличием этих же нарушений на десятый день терапии и ко времени окончания лечебного курса. Частота показателей непосредственного действия транквилизаторов (седативное, активирующее влияние, миорелаксирующее действие) и их выраженность учитывались только в процессе терапевтического курса. Результаты сопоставлений представлены в табл. 8, показывающей динамику основных показателей клинической активности транквилизаторов во всей группе исследовавшихся больных и в табл. 15—18 (стр. 221, 246, 259—262), отражающих динамику состояния больных в различных диагностических группах. На рис. 12—17 в графическом выражении отражено изменение во время терапии состояния больных.

Представленные данные свидетельствуют о четко выявившейся преимущественной направленности терапевтического эффекта транквилизаторов на эмоциональную основу и аффективную насыщенность невротических расстройств, сопровождающие их вегетативные нарушения и расстройства засыпания. На это указывает статистически



Динамика состояния больных в различных диагностических группах при терапии транквилизаторами: А — схематическое изображение состояния до начала терапии; Б — на 10-й день лечения; В — после окончания терапевтического курса.

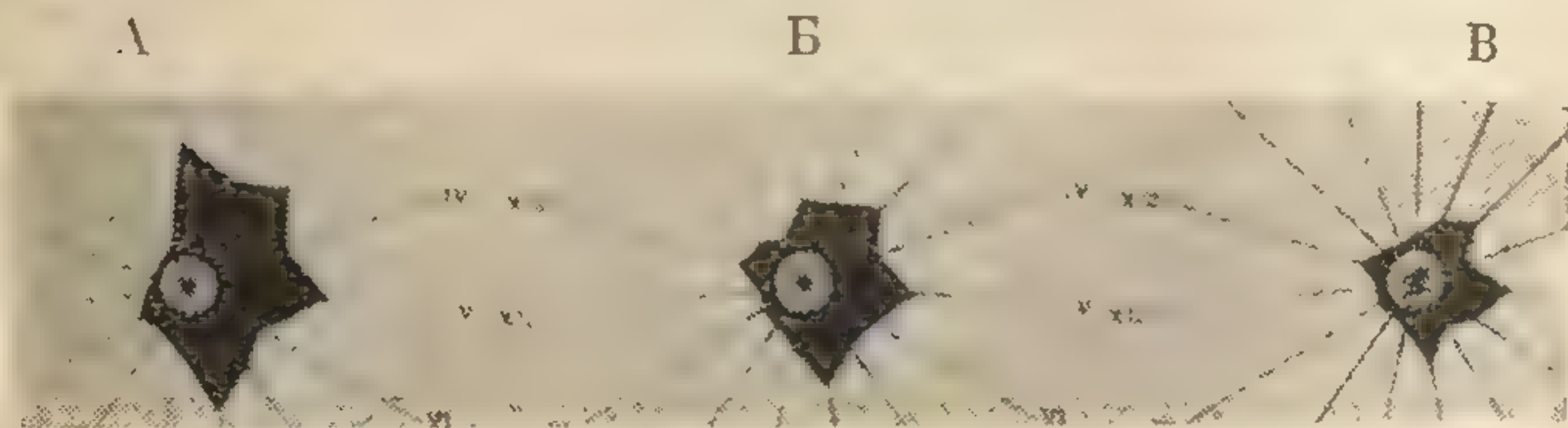


Рис. 12. Неврозоподобные и психопатоподобные состояния при соматогениях.

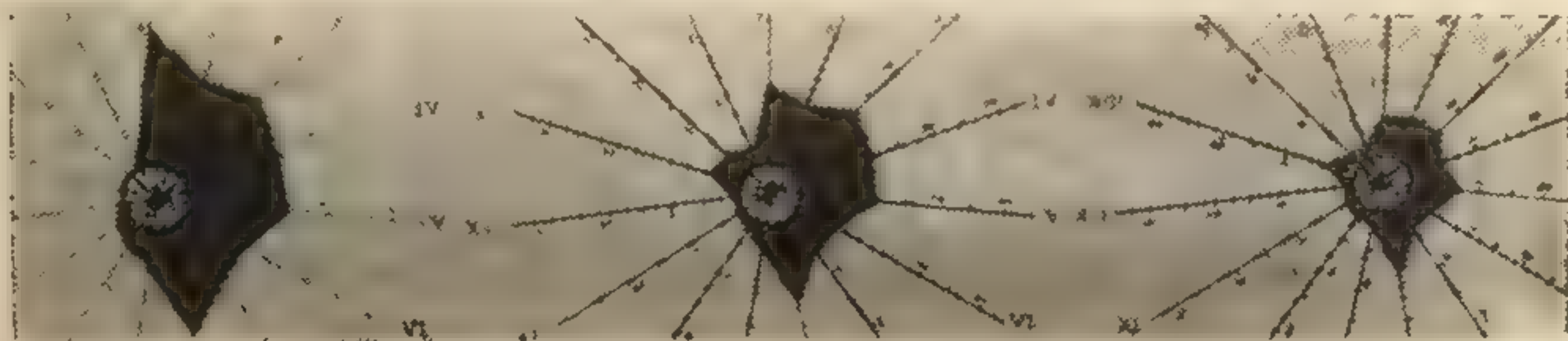


Рис. 13. Психопатии

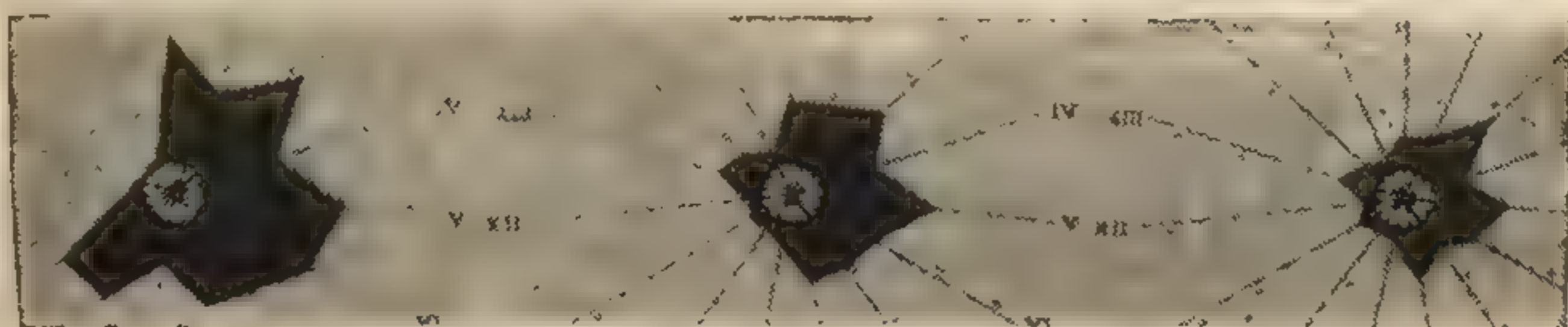


Рис. 14. Неврозоподобные и психопатоподобные состояния при резидуальных явлениях органического поражения ЦНС.



Рис. 15. Психотические состояния у больных шизофренией и другими психозами.

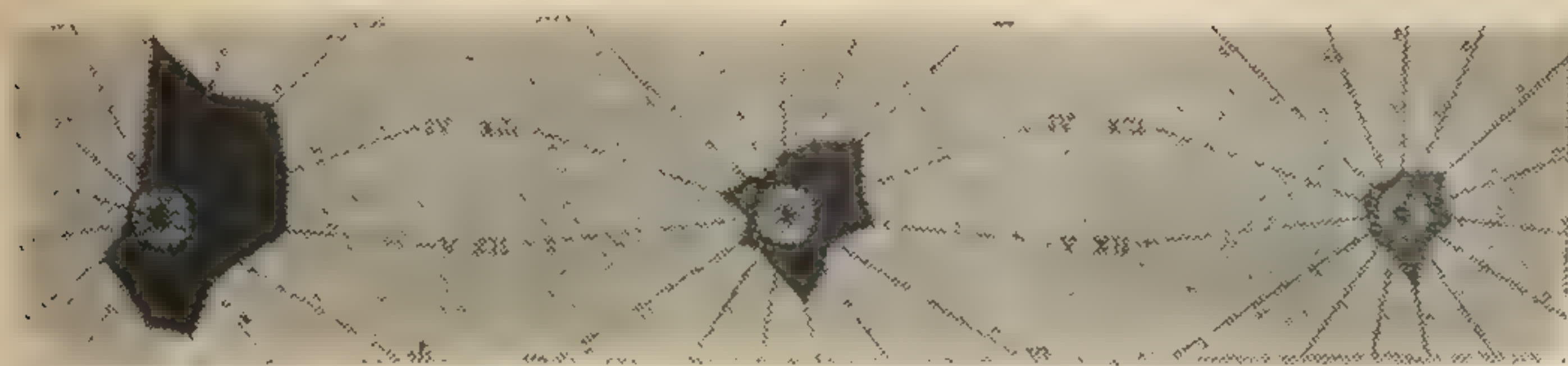


Рис. 16. Псевдоневротические и псевдопсихопатические состояния у больных шизофренией.

достоверная  
лей клинич  
исключени  
шения тера  
шинстве с  
вует об об  
транквили  
симптомати  
ничными»  
группа), п  
подобные с  
ции всех  
оказалась  
бенно у бо  
указывает  
транквилиз  
логических

Миорел  
исследовав  
женности  
точностью  
ская групп  
ствительнос  
лизаторов.  
и отдельно  
форм, не  
невротичес  
миорелакса  
точкам зрен  
через миор  
ностью отн  
На при  
о непосред  
завершения





А

Б

В

Рис. 17. Неврозы

достоверная ранговая предпочтительность этих показателей клинического действия транквилизаторов во всех без исключения диагностических группах. К моменту завершения терапии именно эти расстройства достигали в большинстве случаев наибольшей редукции, что свидетельствует об общности тенденций терапевтического воздействия транквилизаторов и является выражением характера их симптоматической «тропности». В группе больных с «пограничными» состояниями (неврозы — VI диагностическая группа), психопатии (II), псевдоподобные и психопатоподобные состояния при соматогениях (I) степень редукции всех исходных психопатологических расстройств оказалась выше, чем у больных шизофренией (V) и особенно у больных с психотическими состояниями (IV). Это указывает на преимущественную направленность действия транквилизаторов на невротический «уровень» психопатологических проявлений.

Миорелаксирующее действие наиболее часто (у 56% исследовавшихся) наступало и достигало большей выраженности при лечении больных с органической недостаточностью центральной нервной системы (III диагностическая группа), что свидетельствует о их повышенной «чувствительности» к миорелаксирующему влиянию транквилизаторов. Наряду с этим, как во всей группе в целом, так и отдельно в каждой из рассмотренных диагностических форм, не наблюдалось параллелизма между редукцией невротических и других расстройств и наступлением миорелаксации. Это противоречит уже отмечавшимся точкам зрения о реализации транквилизирующего влияния через миорелаксирующее действие и позволяет с уверенностью относить его к числу побочных явлений.

На приведенных диаграммах представлены данные о непосредственной эффективности терапии к моменту завершения лечебного курса. Однако в процессе исследо-



вания специально изучался вопрос и о целесообразности применения после завершения терапевтического курса длительной амбулаторной, так называемой «поддерживающей» терапии транквилизаторами. С этой целью анализировалась устойчивость достигнутого при курсовом лечении эффекта у больных, не получавших «поддерживающей» терапии, получавших ее непрерывно в течение длительного времени и периодически — по разработанному в процессе настоящего исследования прерывистому методу.

В таблице 12 представлены результаты сопоставления устойчивости эффекта при применении разных методов амбулаторной «поддерживающей» терапии у 278 больных в различных диагностических группах. 93 из них амбулаторное лечение транквилизаторами не проводилось, 83 — получали транквилизаторы после завершения терапевтического курса периодически и 102 — непрерывно.

Т а б л и ц а 12

Устойчивость эффекта терапии при разных методах амбулаторного применения транквилизаторов

Амбулаторная «поддерживающая» терапия	Общее число больных	Отсутствие стойкого эффекта	Устойчивость эффекта (число больных)					усредненный эффект
			до 1 месяца	до 6 месяцев	до 12 месяцев	до 2 лет	свыше 2 лет	
Не проводилась	93	53 (57%)	9 (9,7%)	12 (13%)	13 (14%)	4 (4,5%)	2 (3%)	до 1 мес.
Прерывистый метод	83	10 (13,5%)	3 (4%)	15 (20%)	41 (55%)	9 (12%)	5 (7%)	до 9 мес.
Непрерывный метод	102	17 (16,7%)	5 (5%)	29 (22,8%)	39 (38%)	7 (7%)	5 (5%)	до 8 мес.

Представленные данные носят общий характер, не учитывающий специфику отдельных болезненных форм и применявшихся транквилизаторов. Тем не менее, они показывают значительное превосходство устойчивости эффекта курсовой терапии при продолжении в амбулаторных условиях приема транквилизаторов (соответственно 1 месяц и 9 и 8 месяцев). Для статистического анализа



полученных данных использовался критерий «лямбда» Колмогорова-Смирнова. При этом оказалось, что достоверность устойчивости эффекта в зависимости от метода «поддерживающей» терапии не зависит ( $\lambda = 1,05 < 1,36$ ). Иными словами, и непрерывный, и прерывистый методы амбулаторной терапии дают близкую и статистически не различимую продолжительность устойчивости терапевтического результата, находящуюся в изучавшейся группе больных в среднем в пределах от 6 месяцев до 1 года. Вместе с тем, сопоставление устойчивости эффекта при прерывистом методе «поддерживающей» терапии (и аналогично при непрерывном) с устойчивостью лечебного действия при отсутствии амбулаторного приема транквилизаторов свидетельствует о достоверности различий в этих случаях продолжительности терапевтического результата ( $\lambda = 3,37 > 1,95$ ).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о целесообразности амбулаторного применения транквилизаторов для «закрепления» достигнутого во время терапевтического курса эффекта. Они также указывают на то, что эффективность разработанного в процессе настоящего исследования «прерывистого» метода не уступает непрерывной длительной терапии транквилизаторами во всей группе исследованных больных. Наряду с этим снижается вероятность возникновения адаптации к транквилизатору и психологической зависимости от него, исчезает возможность появления побочных явлений, снижается расход препарата, что дает определенный экономический эффект. Таким образом, полученные данные показывают целесообразность широкого распространения прерывистого метода амбулаторного применения транквилизаторов и возможность отказа от длительного непрерывного их приема после завершения терапевтического курса.

Приведенная характеристика наиболее общих результатов терапии дала основание для детального рассмотрения вопросов лечения отдельных форм и вариантов «пограничных» состояний, при которых эффективность терапии транквилизаторами оказалась наиболее значительной.



## О ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ «ПОГРАНИЧНЫХ» СОСТОЯНИЙ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ

Число лиц, страдающих «пограничными» формами нервно-психических расстройств, занимающих в известной мере «промежуточное» положение между нормальной психической деятельностью и заболеваниями с так называемыми психотическими нарушениями, вероятно превышает количество больных всеми другими психическими заболеваниями. По данным Ленинградского психоневрологического института имени Бехтерева оно составляет 26,08 человека на 1000 населения (В. Н. Мясищев, 1962). Примерно такую же распространенность «пограничных» состояний выявила группа исследователей во главе с И. Д. Богатыревым (1967) при специальном изучении городского населения (28,5 на 1000 человек населения). По их данным 17,2 больных на 1000 человек населения состоят на учете у невропатологов и 11,3 — у психиатров. Вместе с тем, по материалам И. Д. Богатырева с соавторами, указанное число лиц, страдающих «пограничными» состояниями, несколько ниже истинной их распространенности. О. В. Кербинов (1961) приводит данные об удельной доле больных неврозами и психопатиями по отношению ко всем больным, состоящим на учете в двух районных диспансерах г. Москвы. В одном из них она составляла примерно 50%, в другом — 25% (столь большое различие указывает, в частности, на спорность критериев постановки этих диагнозов).

Число больных неврозами и психопатиями должно быть дополнено трудно учитываемым количеством неврозоподобных и психопатоподобных состояний, которые наблюдаются при различных соматических заболеваниях и не входят в статистическую отчетность, ведущуюся невропатологами и психиатрами, а также больными, по разным причинам вообще не обращающимися к врачам. В частности, Alexander (1952), Kreindler (1963) и др. считают, что широко распространенные у терапевтов термины «вегетативная дистония» и «сердечно-сосудистая дистония» не имеют реального содержания. Большинство этих больных, с их точки зрения, — «невротики». Они представляют около  $\frac{1}{3}$  терапевтических больных (Kreindler). В США это число увеличивается до 50% (Kreig, White),

в Англии  
что в Ве  
в повсед  
Б. Д. К  
что при  
лезни в  
больных  
По дан  
в 1931  
всех пс  
(1959)  
состоян  
психиче  
ничных»  
возможн  
необход  
ренциро  
стояний

Грани  
значения  
определе  
различны  
и тенден  
отражен  
вавшихся  
перечисл  
хотя, сле  
сия, торз  
комплекс  
нов (жел  
зы, социо  
недавно  
многих и  
ных поз  
заболеван  
тикой.

Широко  
к невроза  
Cullen (1

Цитир  
Бухарест, 1



в Англии — до 65% (Hesbit)<sup>1</sup>. Horanyi (1971) считает, что в Венгрии число больных неврозами в настоящее время в повседневной медицинской практике составляет 30—40%. Б. Д. Карвасарский и Ю. Я. Тупицын (1972) указывают, что при клинико-статистическом анализе 2000 историй болезни в специализированном отделении неврозов у 39,5% больных имелись психогенные соматические расстройства. По данным Е. А. Осиповой и С. Я. Рабинович, полученным в 1931 году, «пограничные» формы составляют до 70% всех психических заболеваний у детей. Г. Е. Сухарева (1959) подтверждает это, указывая, что на «пограничные» состояния в детской клинике приходится около  $\frac{2}{3}$  всех психических заболеваний. Столь большое число «пограничных» больных, а также современные терапевтические возможности для улучшения их состояния обосновывают необходимость постоянного внимания к разработке дифференцированной клинической оценки «пограничных» состояний и их лечения.

Границы «пограничных» состояний с момента их обозначения и до наших дней скорее неопределенны, чем определены. История «пограничных» состояний богата различными принципиально отличными формулировками и тенденциями в их понимании, что, в частности, нашло отражение в названиях болезней и их вариантов, описывавшихся в рамках «пограничных» состояний. Достаточно перечислить такие патологические расстройства, как глухота, слепота, параличи, рвота, столбняк, хорей, эпилепсия, торзионный спазм, мигрень, меньеровский симптомокомплекс, базедова болезнь, так называемые неврозы органов (желудка, сердца, вазопатии и т. д.), наконец, реактозы, социо-аффективные психозы и др., описывавшиеся еще недавно в рамках неврозов. В настоящее время оценка многих из них производится либо в качестве самостоятельных нозологических форм, либо в границах различных заболеваний протекающих с неврозоподобной симптоматикой.

Широкий круг болезненных нарушений, относившихся к неврозам, начал складываться с момента предложения Cullen (1776) термина «невроз», которым он обозначал

---

<sup>1</sup> Цитируется по кн. А. Крейндлера «Астенический невроз». Бухарест, 1963.



«те поражения чувств и движений, которые зависят не от местного поражения самого органа, а от более общего страдания, от которого зависят все вообще движения...»<sup>1</sup>. Регулирующей «все вообще движения» Cullen считал нервную систему, почему и назвал «все эти страдания» неврозами. В связи с таким определением понятия, к неврозам относились все заболевания периферических нервов, спинного и головного мозга (Romberg). В принципе, как показывает знакомство с литературой, еще в середине прошлого века неврозы являлись широким названием для большинства нервных болезней.

Ретроспективный взгляд на клинические рамки «пограничных» состояний позволяет проследить две достаточно четкие тенденции в их понимании различными авторами.

Во-первых, на протяжении почти столетия сохраняется и лишь несколько уточняется такой основной принцип определения невротических расстройств, как «прижизненно тяжелые и опасные симптомы, которые по смерти не находят никаких анатомических изменений, могущих объяснить болезненные явления»<sup>2</sup>. По мере обнаружения этиологических факторов и анатомических изменений, лежащих в основе того или иного «пограничного» состояния, они служили основанием для самостоятельного анализа болезненных расстройств и исключались из группы неврозов или психопатий. В рамках «пограничных» состояний сохраняются преимущественно функциональные, т. е. обратимые, грубо непрогредиентные заболевания, психические изменения при которых не доходят до степени формальных психотических расстройств (галлюцинации, бред, автоматизмы, слабоумие и др.). При этом, их точный патогенез и локализация патологического процесса не выяснены.

Во-вторых, наблюдается сужение границ неврозов и психопатий, служивших «удобным ящиком, в который без исследования бросали все факты, для которых не

<sup>1</sup> Цитируется по статье Т. И. Юдина «Неполноценность современного понятия «неврозы» с точки зрения патогенетической, клинической и лечебно-практической». В кн.: Труды первого украинского съезда невропатологов и психиатров. Харьков, 1935, 477.

<sup>2</sup> Кожевников Р. Я. — Курс нервных болезней. М., 1904, 295.



имели определенного места»<sup>1</sup>. Это происходит, как за счет вычленения отдельных заболеваний, так и неудач попыток расширительного толкования «пограничных» расстройств.

Как известно, в истории отечественной психиатрии основателем «пограничной» или так называемой «малой» психиатрии является П. Б. Ганнушкин. Исходя из творческого развития основных положений С. С. Корсакова, а также Э. Крепелина, П. Б. Ганнушкин дал блестящее описание клинической динамики основных форм психопатий. Эти описания, ставшие классическими, до настоящего времени во многом повторяются различными исследователями.

Однако П. Б. Ганнушкин использовал ряд как клинических, так и социальных принципов выделения отдельных форм психопатии. В силу этого, наряду с клиническими группами (циклоиды, астеники и т. д.), им приводится описание «антисоциальных психопатов», «патологических лгунов» и др., выделяемых преимущественно на основании социально-поведенческих, а не клинико-врачебных характеристик. В приводимых П. Б. Ганнушкиным клинических описаниях нетрудно убедиться в распространении картин психопатий, с одной стороны, на реактивно обусловленные состояния, с другой — на маниакально-депрессивный психоз, эпилепсию (с редкими припадками или вообще без них) и шизофрению.

В настоящее время клинические группы и формы психопатий, выделявшиеся П. Б. Ганнушкиным, в отечественной литературе сузились главным образом за счет более четкого отграничения состояния декомпенсации психопатических личностей от реактивно обусловленных невротических состояний и более детального описания форм и этапов течения эндогенных психозов. Что касается основных групп и форм психопатий, то они, в описании П. Б. Ганнушкина, полностью отражают современное представление большинства исследователей об их клинической сущности.

Для возникновения различных вариантов «пограничных» состояний большое значение имеет так называемая «органическая неполноценность», на которую обращал

<sup>1</sup> Жакане П.— Неврозы. М., 1911, с. 297.



пристальное внимание П. Б. Ганнушкин, считавший, что в основе психопатий лежит «соматическая база». На это же указывал И. Н. Введенский, пришедший к выводу на основе своих наблюдений в области судебной психиатрии о том, что в анамнезе большинства психопатических личностей отмечаются травмы головы и лихорадочные заболевания в раннем детстве с последующим изменением характера и задержкой интеллектуального развития. Это находит подтверждение, в частности, в интересном исследовании последних лет, проведенном американским психиатром Rochford с соавторами (1970). Этим авторам удалось показать на большой группе больных с «пограничными» состояниями наличие в той или иной степени выраженной микроневрологической симптоматики в 36,8% обследованных, в то время как в контрольной группе лиц практически здоровых она определялась только в 5%.

Понимание значения «органической неполноценности» в формировании психопатических характеров становится наиболее отчетливым при учете в их развитии возрастного фактора. С точки зрения Г. Е. Сухаревой (1970) в процессе развития ребенка приспособительные (адаптивные) механизмы оказываются недостаточными при «незаконченном развитии различных органов и систем прежде всего головного мозга» и при бурном росте, определяющем дисгармоническое развитие в периоды переходных фаз. Первый из этих факторов имеет особое значение у детей до 3 лет, т. е. в течение того времени, когда продолжается формирование и рост лобной и теменной областей коры головного мозга и гипоталамической области. Именно вследствие незаконченности онтогенетического развития мозга дети раннего возраста обладают повышенной чувствительностью к различным экзогенным воздействиям, определяемым неустойчивостью мозгового метаболизма. Результатом этого является появление микроорганической симптоматики и формирование дисгармоничных, инфантильных («ювенильных») черт характера. В последующем на этой «базе» легко развиваются психопатические личности.

С эволюционно-генетических позиций С. Н. Давиденков (1947) обращает также внимание на младенчество (так же как и на периоды полового созревания и старения), как на этап жизни, в котором проявляются наследственно закрепленные и онтогенетически проявляемые



дезадаптационные невротические механизмы. В результате этого формируется функциональная предрасположенность к возникновению «пограничного» состояния. Об этом же пишет Г. Е. Сухарева (1959), считая, что «психопатия у взрослых не возникает вдруг». Ее истоки следует искать в так называемой врожденной нервности, являющейся почвой, на которой легко возникают патологические реакции. Основными же причинами создания этой «почвы» являются инфекции, травма, токсические и аутоксические факторы (общие и мозговые), лучевая энергия и др., действовавшие внутриутробно или в раннем детстве. Можно допустить, что микроневрологическая симптоматика, обнаруживаемая у «пограничных» больных гораздо чаще, чем в контрольной группе, является объективным выражением патологической «почвы», необходимой для развития «пограничного» состояния.

В формальном выражении синдромологическая характеристика психопатологических расстройств у всех больных с «пограничными» состояниями достаточно универсальна, хотя, в зависимости от вида состояния, она имеет совершенно различную связь с личностными особенностями больного. В основном симптомокомплекс любого «пограничного» состояния ограничивается гиперстеническими, гипостеническими (неврастения) нарушениями, психастеническими, истерическими, циклотимическими расстройствами, навязчивостями, сенесто-ипохондрией, различными нарушениями сна и полиморфными вегетативными дисфункциями. Перечисленные основные симптомокомплексы дополняются главным образом в детской практике так называемыми моносимптоматическими невротическими расстройствами в виде анорексии, ночного энуреза, запкания (логоневрозы), а также поведенческими реакциями типа условно называемых реакций протеста и патологическими развитиями личности. Следует отметить, что в изолированном виде указанные нарушения встречаются редко, обычно они группируются и комбинируются самым различным образом.

В возникновении и декомпенсации всех «пограничных» состояний необходимо, как было установлено Sommer (1901), психогенное воздействие. При этом, по мнению В. П. Осипова (1931), правильнее говорить не о психогенности, а о аффектогенности, ибо именно эмоционально-аффективное нарушение служит первой ступенькой в воз-



никновении и реализации перечисленных синдромов. Об этом же писал В. Н. Мясищев (1935), отмечавший, что невротические расстройства проявляются вследствие возникновения именно «аффективного напряжения личности».<sup>1</sup> Kreindler (1973) также стоит на точке зрения о том, что невроз вызывается борьбой между двумя аффективными состояниями, возникающей под влиянием конфликтной ситуации.

Выявленные в процессе настоящего исследования общие закономерности терапевтического действия транквилизирующих средств, как отмечалось выше, проявляются именно через нормализацию эмоциональной насыщенности невротических переживаний. Это, с позиций клинической психофармакологии, является подтверждением приведенной точки зрения В. П. Осипова, В. Н. Мясищева, Kreindler и поддерживающих их авторов. Однако нам представляется необходимым специально подчеркнуть при «пограничных» психоаффективных расстройствах обязательное присутствие вегетативных нарушений. Это подтверждает эмоционально-аффективную основу «пограничных» состояний. Н. К. Боголепов (1939) поддерживает в этом отношении точку зрения М. Б. Кроля, отмечая, что вегетативные реакции «филогенетически являются функциональными приспособлениями с биологическим значением защиты от опасности, аналогичными механизмам обороны у животных»<sup>2</sup>. Об этом же писал Е. К. Краснушкин, указывая, что для происхождения невроза необходимо, чтобы «действующая эмоция» вызвала дисфункцию вегетативной нервной системы или чтобы вегетативная нервная система была уже заранее «особенно ранима».<sup>3</sup>

Таким образом, симптоматическая характеристика («набор симптомов»), наиболее типичная для «пограничных» состояний, является предпочтительной для лечебного эффекта транквилизаторов.

В связи с известной универсальностью и незначительной специфичностью проявлений «пограничных» состояний на основании лишь статической, одномоментной оцен-

<sup>1</sup> Мясищев В. Н. В кн.: Труды первого украинского съезда невропатологов и психиатров. Харьков, 1935, с. 498.

<sup>2</sup> Боголепов Н. К. В кн.: Проблема экспертизы трудоспособности и диагностики пограничных состояний. М., 1939, с. 56.

<sup>3</sup> Краснушкин Е. К. В кн.: Вопросы социальной и клинической психоневрологии. М., 1948, с. 9.



ки статуса больного далеко не всегда можно говорить об их принадлежности к той или иной их форме. Именно это послужило основанием для формулировки певрозов Аксенфельдом и Юшаром, а также Жане, как «незнания, возведенного в степень нозологической единицы». Динамическая оценка развития состояния облегчает попытки разграничить невроз, психопатию, а также подобные им расстройства (П. Б. Ганнушкин, О. В. Кербиков, Г. Е. Сухарева и др.). Что касается вида каждого из них, то и в наши дни в полной мере можно согласиться с мнением П. Б. Ганнушкина о том, что «границы между отдельными психопатиями столь же расплывчаты и неопределенны, как и общие рамки... Выделяемые отдельные формы большей частью представляют искусственный продукт схематической обработки. Чистые формы психопатий в том виде, как их принято описывать, встречаются редко: в жизни преобладают формы смешанные, — отсюда и необыкновенное многообразие и большая неустойчивость отдельных симптомов». <sup>1</sup> Это замечание в полной мере относится не только к психопатиям, но и к неврозам, а также, в известной мере, и к различиям между ними.

Винке по этому поводу сказал: «...Спорить о разнице между неврозом и психопатией — это ложная постановка вопроса» (в отношении их патогенеза и нозологических рамок). «Между ними нельзя провести границ... почти никогда нельзя решить, сколько нужно отнести за счет предрасположения и сколько за счет среды и переживаний». <sup>2</sup> Вместе с тем Винке не оспаривал различий в степени выраженности психопатологических расстройств при неврозах и психопатиях. Е. К. Краснушкин и О. В. Кербиков образно отмечали, что границы между отдельными нозологическими формами в области «пограничной» психиатрии скорее объединяют, чем разъединяют.

Можно предполагать, что современный этап в понимании «пограничных» состояний характеризуется не столько исчерпанностью и тупиком описательного метода, о чем писал Е. А. Попов (1954), сколько тенденцией к дроблению вариантов их течения. Что касается симптоматической дифференцировки «пограничных» состояний, то она,

<sup>1</sup> Ганнушкин П. Б. Избранные труды. М., 1964, с. 125.

<sup>2</sup> О. Винке, П. Шильдер. Современное учение о неврозах. Одесса, 1928, с. 27.



вероятно, в принципе была закончена в тридцатых годах нашего столетия и сейчас лишь пополняется новыми терминологическими обозначениями. Очевидно, что сочетание симптоматической оценки и учет особенностей течения может явиться базой для относительной договоренности исследователей в отношении клинко-нозологической классификации «пограничных» состояний. Вместе с тем, их окончательная патогенетически обоснованная классификация, по-видимому, ждет новых принципиальных подходов.

С этой точки зрения заслуживает внимания классификация психопатий, предлагаемая Г.Е. Сухаревой (1959), в основе которой лежат не клинко-описательные данные, свойственные большинству других классификаций, а патогенетические принципы. Согласно Г. Е. Сухаревой, формирование того или иного типа аномалии развития определяется не только качеством вредности, тяжести и пространенности вредоносного воздействия, но, главным образом, стадией онтогенеза, во время которой это воздействие проявлялось. При вредоносном воздействии на ранних этапах онтогенеза наблюдаются наиболее тяжелые аномалии развития нервной системы, определяющие врожденное слабоумие, или глубокие нарушения темперамента, влечений и инстинктов. Воздействие вредностей на более поздних этапах онтогенеза не дает грубых аномалий развития нервной системы, а следовательно, и врожденного слабоумия. В этих случаях отмечается лишь задержка развития на более ранней возрастной ступени (инфантилизм). При генетически обусловленном патологическом процессе (или при поражении зачатка) речь идет не о задержанном, а об искаженном развитии нервной системы и определяемой этим сложностью структуры психической патологии.

Клиническим выражением задержанного развития (по типу психического «дисгармонического» инфантилизма) Г. Е. Сухарева считает формы психопатий, в которых преобладает недоразвитие высших форм волевой деятельности при нормальных интеллектуальных возможностях личности («неустойчивые», «возбудимые», «истероидные» и некоторые другие формы психопатии). Искаженное (диспропорциональное) развитие нервной системы проявляется в задержке развития одних физиологических систем при ускоренном развитии других. Это, главным образом патологические конституциональные психопатии, в



развитии которых наследственным факторам принадлежит относительно бóльшая роль. К ним относятся аффективные (аффективно-психопатические, «циклотимические» в понимании П. Б. Ганнушкина), аутичные («шизоиды»), психастенические, паранойяльные, эпилептоидные личности.

В особую группу Г. Е. Сухаревой выделяется третий тип аномалий развития нервной системы, характеризующийся грубым органическим дефектом в связи с повреждением нервной системы инфекционными, травматическими и токсическими агентами в течение внутриутробного или раннего постнатального периода. На этой основе формируются так называемые поврежденные психопатоподобные состояния, клиническая картина которых сочетается с симптомами резидуальной церебральной недостаточности («органические» психопатии).

С некоторыми оговорками патологию «пограничных» состояний в настоящее время принято рассматривать главным образом в рамках неврозов и психопатий. К этой же группе психопатологических расстройств примыкают патологические развития личности и так называемые акцентуированные, аномальные личности, в описании которых Leonhard (1968) особо выделяет различные типы «заострений» характера (черты личности, особенности стремлений) и темперамента (темп, качество, сила, глубина аффективных реакций). Акцентуированные личности, по мнению Leonhard, занимают промежуточное положение между состоянием психического здоровья и типичными психопатическими расстройствами. Что касается неврозоподобных (псевдоневротических) и психопатоподобных (псевдопсихопатических) состояний, описываемых в рамках различных заболеваний (как продром, сопутствующий синдром, исход болезненного процесса), то их многообразие практически не поддается учету, что указывает, в частности, на универсализм механизма невротических реакций при нарушении биологического гомеостаза.

Неврозы, психопатии и патологические развития личности при условном схематическом рассмотрении по существу являются основными узловыми пунктами «пограничных» состояний (рис. 18). С одной стороны находятся неврозы, всегда являющиеся преимущественно реакцией, приводящей к дезадаптации социального положения личности (главным образом, вследствие истощающих психических нагрузок или резко воздействующих стрессовых



# ОСНОВНЫЕ ВИДЫ „ПОГРАНИЧНЫХ“ СОСТОЯНИЙ (схема)



Рис. 18.



факторов), с другой — так называемые «ядерные» психопатии, в возникновении которых ведущее место принадлежит конституциональным, генетически обусловленным или действовавшим на самых ранних этапах развития причинам, иными словами, биологическим факторам в широком их понимании. Невротическая реакция ограничена во времени, почти всегда обозначено начало ее возникновения и течения. В отличие от этого, психопатия не является текущим болезненным процессом, она лишена конкретного начала и ограниченных определенным сроком проявлений. Патологические развития личности являются как бы «переходными», «промежуточными» расстройствами между основными группами «пограничных» состояний, в происхождении которых в разной степени сочетаются психогенные (социогенные) и соматогенные (биогенные) факторы, обуславливающие хронизм, протрагированность, развитие болезненных нарушений. Выделение патологических развитий личности для анализа и учета действия терапии нам представляется особенно важным с точки зрения выяснения вопроса о возможности приостановки их прогрессивности на стадии «препсихопатического» состояния и тем самым — вторичной профилактики психопатий.

В возникновении неврозов основополагающее место занимают психогенные воздействия, нарушающие адаптацию личности к окружающему. Однако причина болезни (в данном случае невроза) никогда не равна действию (И. В. Давыдовский). Для появления любого невротического нарушения имеют значение две взаимосвязанные группы факторов, сопровождающих психическое напряжение.

Во-первых, биологически-конституциональный тип эмоциональности и характера реагирования на окружающее, от которого прежде всего зависит форма и вид невроза. Он непосредственно связан со всей предшествовавшей историей физиологической и психической жизни данного человека и его генетическим стереотипом.

Во-вторых, социальные факторы и индивидуальные основы личности, определяющие степень выраженности ее адаптационных возможностей и стойкость перед конкретными психогенными воздействиями. Kreindler (1973) в этом отношении выделяет три этиологических фактора невротических расстройств (в частности, оцениваемого им



в качестве самостоятельной нозологической формы, астенического невроза): психогенный («определяющий»), конституциональный («предрасполагающий») и соматический или, реже, острый психотравмирующий («пусковой»). Нам представляется, что только в диалектическом единстве биологических и социальных факторов кроется вся сложность причинно-следственных отношений в психических расстройствах, изучающихся «пограничной» психиатрией. Ни биологическое начало, ни социальная обусловленность в отрыве друг от друга не могут рассматриваться первопричиной любого «пограничного» состояния.

Конституциональные психопатические черты характера, как известно, еще не являются болезненными проявлениями. Только под влиянием дезадаптирующих, прежде всего психогенных, воздействий происходит развертывание патогенетических механизмов декомпенсации психопатической личности. П. Б. Ганнушкин писал об этом: «... психопаты особенно легко дают патологические реакции на психические травмы»<sup>1</sup>. Г. Е. Сухарева (1959), поддерживая в этом отношении П. Б. Ганнушкина, замечает: «Повышенная восприимчивость к психическим травмам наблюдается преимущественно у психопатических личностей, у интеллектуально отсталых, у больных с остаточными явлениями после перенесенных мозговых инфекций и травм мозга»...<sup>2</sup> Это, как нам представляется, сближает декомпенсацию психопатии с неврозом, который разворачивается на пной, «не психопатической» почве.

Невроз практически может возникнуть у любой личности, если же он развивается у конституционально психопатической личности, у которой имеется повышенная готовность к патологическим реакциям, происходит не только количественный, но и качественный сдвиг невротических нарушений, описываемых как декомпенсация психопатии. По существу, психопатическая «почва» является предпочтительным, патопластическим фактором для возникновения особой выраженности психических расстройств невротической структуры. Патофизиологическая природа этого единства подчеркивалась еще более 30 лет

<sup>1</sup> Ганнушкин П. Б. Избранные труды. М., 1964, с. 126.

<sup>2</sup> Сухарева Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Том II, М., 1959, с. 34.



назад в исследовании Б. Н. Бирман (1939), в котором указывалось на то, что патофизиологический субстрат, реализующий клиническую картину при всех «пограничных» состояниях одинаков, с той лишь разницей, что в одних случаях он носит в большей степени врожденный, в других — приобретенный характер.

Приведенные соображения об общности певрозов и психопатий свидетельствуют о том, что обе основные группы «пограничных» состояний не являются взаимоисключающими. Главное же отличие невротической реакции от декомпенсации психопатии в клиническом выражении заключается в том, что первая может возникнуть вдруг и неожиданно, вторая — никогда не проявляется вне связи с характерологическими особенностями личности.

Указанное схематическое рассмотрение основных «пограничных» состояний, как нам представляется, находится в соответствии с основными принципами недавно предложенной Г. К. Ушаковым (1972) систематики «пограничных» перво-психических расстройств, в которой дается обоснование их неразрывной связи между собой от простых аномальных невротических реакций до психопатии.

Понимание единства и различий отдельных видов «пограничных» состояний, при лечении которых терапевтический эффект транквилизаторов наиболее значителен, не дает оснований для их отождествления. Вместе с тем, представленные выше данные показывают целесообразность диалектического объединения различных «пограничных» состояний, как особой группы психических нарушений, имеющих общие этио-патогенетические звенья и клиническую феноменологию. Исходя из этого, нам представляется возможным рассмотрение терапевтического действия транквилизаторов отдельно у больных неврозами (невротическими реакциями), патологическими развитиями личности, психопатиями и различными неврозоподобными и психопатоподобными состояниями<sup>1</sup>. От специфичности клинических особенностей течения и проявления состояний в каждой из этих групп во многом зависит терапевтическая тактика, методика и эффективность лечения.

---

<sup>1</sup> Характеристика этих групп больных приведена во второй главе.



Нами наблюдалось 26 больных неврозами (табл. 6, VI диагностическая группа). Основная характеристика этих больных и сведения о назначавшихся препаратах и эффективности лечения были приведены в табл. 7. У больных неврозами в процессе терапии транквилизаторами по сравнению с другими диагностическими группами был достигнут наиболее выраженный терапевтический эффект (у 22 больных из 26 отмечен значительный результат). Это, в числе других клинических фактов, дает основание для выдвижения положения об основной направленности действия транквилизаторов на невротические расстройства.

Динамика степени выраженности основных психопатологических проявлений у больных неврозами в процессе терапии, полученная при помощи многовекторного анализа, представлена в таблице 13 и на рис. 19.

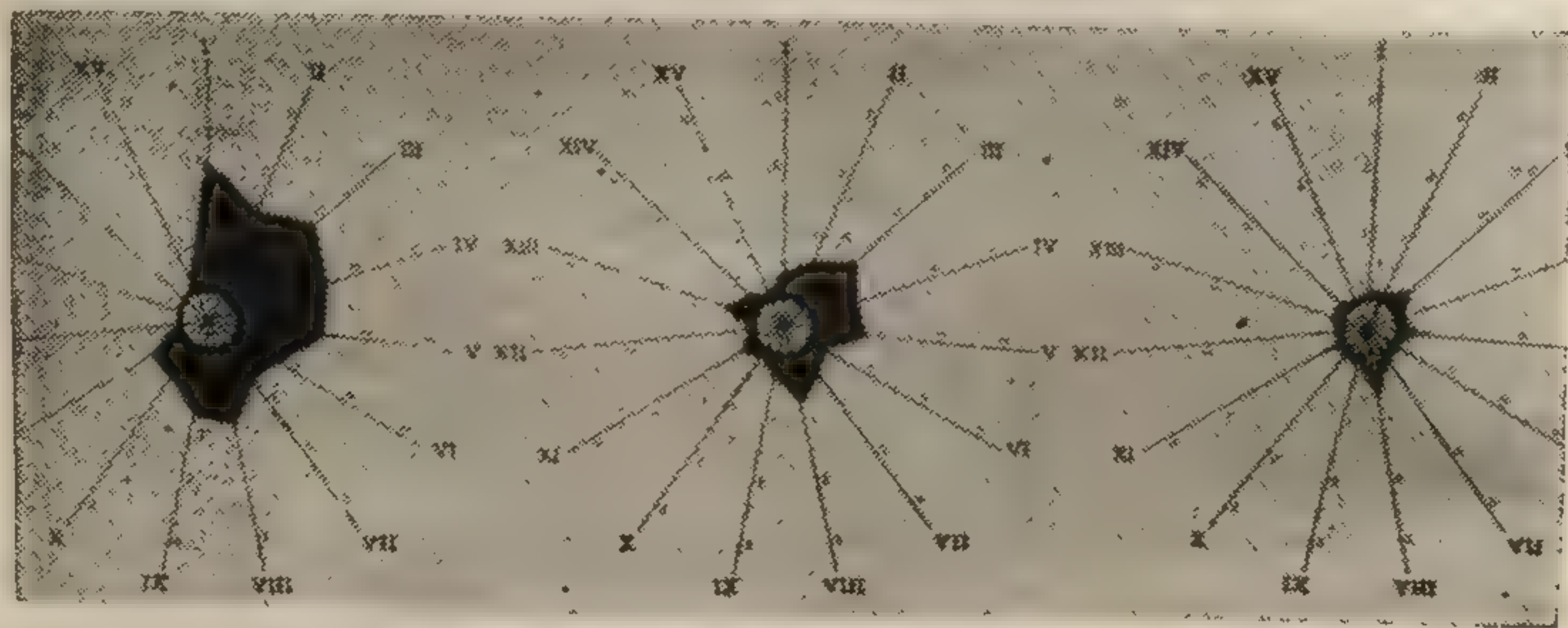


Рис. 19. Динамика состояния больных неврозами в процессе лечения транквилизаторами.

Из сопоставления степеней выраженности психопатологических расстройств до начала терапии больных неврозами, на десятый день лечения и ко времени завершения терапии отчетливо видно, что прежде всего и более значительно редуцируются эмоциональная насыщенность невротических переживаний и отмечавшиеся у больных вегетативные дисфункции. Это, а также характер обратной динамики у больных неврозами остальных показателей клинического действия транквилизаторов, находится в полном соответствии с уже отмеченными основными тен-



**Сопоставление частоты и выраженности основных показателей  
клинической активности транквилизаторов в процессе  
терапии 26 больных (100%) невротиками (VI диагностическая  
группа)**

Основные по- казатели кли- нической ак- тивности	Частота рас- стройств до лечения	Степень выраженнос- ти в баллах (средняя величина)			Редукция расст- ройств относи- тельно исходного состояния	Достоверность различия сред- них величин „до — после“	Абсолютная разница сред- них величин „до — после“	Относительный „вклад“ каждого показателя в груп- повой сдвиг состояния „до — после“	Ранговая пред- почтитель- ность показа- телей действия транквилиза- торов
		до лече- ния	10 день тера- пии	после лече- ния					
I	25(96%)	1,9	0,26	0,08	1—0,14—0,08	>0,99	1,82	18,3%	1
II	10(38%)	0,7	0,23	0,08	1—0,3—0,01	>0,99	0,62	6,2%	4
III	17(65%)	1,2	0,73	0,23	1—0,6—0,2	>0,99	0,97	9,7%	6—7
IV	16(62%)	1,1	0,73	0,46	1—0,7—0,4	>0,99	0,64	6,5%	8—9
V	19(73%)	1,3	0,5	0,04	1—0,4—0,03	>0,99	1,26	12,7%	4—5
VI	13(50%)	0,84	0,26	0,04	1—0,4—0,05	>0,99	0,80	8,0%	7—8
VII	10(38%)	0,61	0,35	0,15	1—0,6—0,2	>0,99	0,46	4,6%	10
VIII	0								
IX	25(96%)	1,7	0,96	0,38	1—0,6—0,2	>0,99	1,32	13,3%	4—5
X	23(88%)	1,3	0,5	0,15	1—0,4—0,1	>0,99	1,15	11,6%	5—6
XI	12(44%)	0,57	0,15	0,08	1—0,3—0,1	>0,99	0,49	4,9%	9—10
XII	11(42%)	0,5	0,27	0,08	1—0,5—0,2	>0,99	0,42	4,2%	11—10
XIII	5(19%)		0,23	0,04	1—0,2	0,97—0,98	Сумма: 9,95	Сумма: 100%	
XIV	0								
XV	7(27%)		0,35	0,19	1—0,5	Достоверно не изменил- ся			



денциями терапевтического влияния изучаемых препаратов.

Характерным примером терапевтического действия транквилизаторов у больных невротами является следующее наблюдение.

Наблюдение 9. Больная Г., 31 года.

Анамнез. Наследственность нервно-психическими заболеваниями не отягощена. Отец и мать отличаются спокойным, выдержанным, «рассудительным» характером.

Беременность и роды у матери протекали нормально. Раннее развитие больной правильное. В детстве перенесла корь, дифтерию протекавшие без осложнений. Росла веселым, общительным ребенком, отличалась ласковым характером, привязанностью к игрушкам. В школьные годы имела много подруг, активно занималась общественной работой, с ранних лет помогала матери по хозяйству. Успеваемость в школе была высокой. Окончила 7 классов и поступила в техникум. Оставалась веселой, общительной, однако стеснялась бывать в компании с мальчиками, после занятий торопилась домой, где, по установившемуся порядку, должна была много времени уделять ведению хозяйства. Окончив техникум, поступила на работу в НИИ на должность инженера. Была довольна своим служебным положением. Вскоре познакомилась со своим будущим мужем, по выражению больной «сразу же влюбилась в него». У них быстро установились интимные отношения. Через несколько месяцев знакомства решили пожениться. Семейная жизнь протекала счастливо, была привязана к мужу. Через 2 года совместной жизни родила ребенка.

Последние 3—4 года начала замечать, что муж приходит с работы пьяным. Всячески старалась скрыть это от дочери и соседей, но в семье начался разлад. За несколько месяцев до поступления в больницу начала подозревать, что у мужа есть любовница, но никак не решалась спросить его об этом. Стала раздражительной, плохо спала по ночам. За два дня до госпитализации по телефону какая-то женщина сказала, что любит ее мужа, они давно в близких отношениях и у нее скоро должен родиться ребенок. Муж подтвердил это сообщение и сказал, что уходит из семьи. В этот момент, по выражению больной, стало «ужасно горько и печально... взглянула на себя как бы со стороны: обслуживала мужа, все для него делала, смирилась даже с тем, что он выпивает и вот теперь брошенная...». В течение ночи плакала, на утро не могла пойти на работу, сидела на кровати, смотря в одну точку. Решила, что ей незачем жить, однако прежде чем покончить с собой, захотелось отомстить мужу. Зная, что он находится в соседней комнате, бритвой перерезала на руках вены. При этом боли не чувствовала, ярко представила как муж будет стараться остановить у нее кровотечение, а затем раскисаться.

Вызванными мужем врачами больной была оказана помощь. Кровопотеря была небольшая и сознание она не теряла. Оставшись дома после ухода врачей, не захотела разговаривать с мужем. Видя как он расстроен, подумала, что этого еще мало. Собрала таблетки аспирина (около 40 таблеток) и все их на глазах



у мужа выпила. Родственниками была доставлена в городскую больницу, где произведено промывание желудка, после чего направлена в психиатрическую больницу.

Патологических изменений при соматическом и неврологическом обследовании (включая и явления интоксикации аспирином) не обнаружено.

**Психическое состояние.** При поступлении настроение понижено. То вялая, адинамична, то становится суетливой, причитает, начинает плакать. Полностью ориентирована. Охотно рассказывает врачу о случившемся. Говорит, что понимает всю «глупость и нелепость» своих поступков. Указывает, что она «внутренне растеряна», не знает как ей быть, какое принять решение. Ей стыдно за то, что оказалась в «роли брошенной жены» и попала в психиатрическую больницу. Будучи помещенной в первые дни в беспокойное отделение, крайне испугана окружающей обстановкой, сторонится больных, просит о выписке.

**Динамика состояния во время терапии.** С первого же дня поступления в больницу начато лечение седуксеном в дозе до 30 мг в день. На второй день терапии уменьшились растерянность и беспокойство, настроение сохранялось пониженным. В жалобах и высказываниях преобладали беспокойство по поводу общения с психически больными. После перевода на спокойную половину отделения несколько успокоилась, отметила, что у нее «полнейший беспорядок мыслей», она не может ни о чем другом думать, кроме своего разрыва с мужем и не видит никакого конкретного выхода из сложившейся ситуации. Попытки проведения разъяснительных психотерапевтических бесед не удавались — больная становилась замкнутой и напряженной, говоря, что ее «проблемы» никто, кроме нее самой, решить не может.

С 4 дня терапии — спокойна, несколько вялая, сама искала контакта с врачом, просила посоветовать, что ей делать. Извинялась за свою «глупость», указывая при этом, что, перерезав себе вены и принимая таблетки аспирина, была уверена, что останется жить. Покончить с собой ей не хотелось — когда узнала, что муж уходит из семьи, было стремление «что-то срочно сделать» и желание как следует ему «досадить». Высказывала уверенность, что сможет «справиться» с уходом мужа, так как у нее имеется ребенок, которого она любит и должна воспитать. В последующие дни лечения — спокойна, занималась трудотерапией, помогала персоналу, тяготилась больничной обстановкой, просила о выписке. Сохранялось несколько сниженное настроение. Во время пребывания в больнице, по настоянию больной, муж выехал из квартиры. Решила, что сама подаст в суд заявление о разводе. Несмотря на сохранявшуюся психотравмирующую ситуацию, при встрече с приходящими к ней родственниками и в отделении была спокойна, реально оценивала создавшиеся семейные взаимоотношения. С полной критикой относилась к совершенным суицидальным попыткам. Терапию седуксеном переносила хорошо, отмечая, что его прием «притупляет остроту переживаний», она перестает быть «переживающей дамочкой...».

На 10 день терапии выписана из больницы с рекомендацией принимать седуксен в той же дозе (30 мг в день) в течение 1—1,5 месяцев.

Как показало проведенное через 8 месяцев катamnестическое



обследование, больная развелась с мужем, живет с ребенком, продолжает работать на прежнем месте, обеспокоена встречей с психиатром, просит никогда не напоминать о ее «глупостях».

В приведенном наблюдении состояние больной перед назначением седуксена характеризовалось остро развившимися невротическими расстройствами с преобладанием реактивно-депрессивных (на высоте состояния с явлениями ажитации) и истерических нарушений. При этом отмечалась непосредственная связь переживаний с психогенной травмой (разрыв с мужем) и усугубившей ее реакцией на госпитализацию в психиатрическую больницу. Характер переживаний постоянно «звучал» в отмечаемых невротических расстройствах. Возникновение психических нарушений, их клиническая характеристика, а также течение заболевания с быстрой и полной ликвидацией всех отмечаемых психопатологических проявлений позволяют в данном случае говорить о неврозе. В его появлении основное место принадлежало реакции на остро развившуюся жизненно важную для больной ситуацию.

Терапия седуксеном способствовала достаточно быстрому уменьшению аффективной насыщенности переживаний, что дало возможность, наряду с продолжением медикаментозного лечения, начать рациональную психотерапию. В результате уже к десятому дню лечения, несмотря на сохранявшуюся психотравмирующую ситуацию, невротическое состояние полностью редуцировалось и больная смогла найти наиболее приемлемое для нее разрешение конфликта. В последующем седуксен способствовал, в известной мере, «закреплению» терапевтического эффекта и профилактике повторных невротических реакций.

Как и в приведенном наблюдении, у остальных больных неврозами наблюдался аналогичный характер действия транквилизаторов. При этом в полной мере проявлялись выявленные общие закономерности действия препаратов и описанное своеобразие транквилизирующего эффекта каждого из них. С этой точки зрения следует отметить, что при преобладании у больных перед назначением терапии неврастенических расстройств четко выявилось различие в эффекте транквилизаторов в зависимости от выраженности гипер-или гипостенических нарушений. При гиперстеническом варианте неврастения наибольший терапевтический успех отмечался при назначении транквилизаторов, действие которых сопровождалось седативным эффектом

(хлор  
ях — т  
дазин  
рующ  
всего  
для бо  
тости.  
ственно  
ливост  
шенног  
нормал  
состоя  
ных п  
воздейс  
рования  
ством  
нии нит  
ским ва  
сна.

В сл  
ских не  
людался  
обладаю  
рующим  
отмечал  
вышенн  
у больн  
маться  
ния мак  
с транк  
целесооб  
низирую  
китайски  
вая возм  
свойств  
мости и  
ными, а  
нескольк  
слабости  
ных нар  
препарата  
гипостени  
(в зависи



(хлордиазепоксид, нитразепам), а в более тяжелых случаях — также «малых» нейролептиков (проперциазин, тиоридазин и др.), обладающих в небольших дозах транквилизирующим действием. Под влиянием этих препаратов прежде всего наступало уменьшение выраженности характерных для больных раздражительности, возбудимости и взрывчатости. В дальнейшем, в процессе терапии снижалась свойственная больным «внутренняя напряженность» и нетерпеливость, происходило, в известной мере, укрепление нарушенного эмоционально-волевого барьера. В результате нормализовалась утраченная во время невротического состояния и свойственная ранее большинству больных пропорциональность между силой психогенного воздействия и интенсивностью эмоционального реагирования на него. Значительно улучшались под действием психофармакотерапии (особенно при назначении нитразепама) нарушенные у больных гиперстеническим вариантом неврастения засыпание и глубина ночного сна.

В случае преобладания в статусе больных гипостенических невротических расстройств, наибольший эффект наблюдался при назначении транквилизаторов-активаторов, обладающих, наряду с успокаивающим влиянием, активирующим и стимулирующим эффектом. Под их действием отмечалась не только транквилизация, но и редукция повышенной утомляемости, вялости, появление возможности у больных более длительное время сосредоточенно заниматься определенным делом и т. д. Нередко для достижения максимального эффекта психофармакотерапии, наряду с транквилизирующими средствами, у этих больных было целесообразно назначение в первую половину дня психотонизирующих средств (фенамин, сиднокарб, золотой корень, китайский лимонник и др.) Однако в этих случаях, учитывая возможность усиления под влиянием психотоников свойственной больным неврастенией повышенной возбудимости и раздражительности, дозы подбирались минимальными, а продолжительность терапии ограничивалась несколькими днями. Присоединение к раздражительной слабости у больных неврастенией выраженных вегетативных нарушений требовало при выборе психотропного препарата, наряду с учетом ведущего синдрома (гипер- или гипостении), назначения в комплексе или самостоятельно (в зависимости от структуры состояния) транквилизато-



ров, обладающих наибольшей «тропностью» к вегетативным нарушениям (диазепам).

В результате терапевтического эффекта индивидуально подобранных психофармакологических средств, как и в приведенном наблюдении, изменялась выраженность и структура неврастенического состояния. Однако для полного устранения всех нарушений требовалась ликвидация причин, вызвавших невротические расстройства, психотерапевтическое воздействие (проведение которого значительно облегчалось под действием транквилизаторов) и содействие в социальной реадaptации больного. При отсутствии этого терапевтическое действие психофармакотерапии при неврастении носило обычно временный и симптоматический характер.

Возможности психофармакотерапии истерических невротических расстройств определялись их воздействием на преобладающую в этих случаях гиперэмотивность в переживаниях и деятельности больных. В результате, как и в рассмотренном выше наблюдении, снижалась актуальность и «острота» психотравмирующего воздействия, что обычно приводило к уменьшению интенсивности и частоты всех истерических проявлений и гармонизации психической деятельности. При достаточно стабильном истерическом состоянии наиболее заметно это было при длительном проведении психофармакотерапии. При этом, как свидетельствуют наши наблюдения, терапевтическое воздействие оказывали только транквилизаторы, обладающие в наиболее выраженной степени «глобальным» собственно психотропным эффектом (диазепам, хлордиазепоксид), а также некоторые нейролептические препараты. Узко симптоматическое психотропное влияние на истерические двигательные, соматические и неврологические расстройства при невротических состояниях транквилизаторы не оказывали. В момент истерического припадка обычно не удавалось путем их введения (даже внутримышечно или внутривенно) добиться значительной редукции имеющихся нарушений. Однако под влиянием неспецифического собственно психолептического действия, а также миорелаксирующего влияния, изменялись клинические проявления истерических припадков, особенно сопровождавшихся двигательными расстройствами. У больных наблюдалось седативное действие, наступала мышечная слабость, появлялась сонливость. В результате этого

про  
исте  
эфф  
ран  
У  
тиче  
клов  
робо  
рапи  
видо  
невр  
тивн  
и «з  
расст  
но-не  
для т  
терап  
щей  
кого с  
П  
эффе  
от вы  
сти п  
чески  
нальн  
более  
больш  
расстр  
вязчин  
возмо  
ся пон  
лизато  
Из  
более  
лись д  
с ней  
объясн  
главе)  
холеп  
ется ха  
Важ  
(в перв  
возмо



происходила в известной мере редукция и купирование истерического припадка. Благодаря психолептическому эффекту значительно облегчалось в этот момент психотерапевтическое воздействие.

У больных с преобладанием психастенических невротических расстройств свойственная им постоянная склонность к сомнениям, нерешительность, неуверенность, робость, тревожно-мнительное настроение в процессе терапии транквилизаторами подвергались значительному видоизменению. В этих случаях, так же как и при других невротических состояниях, прежде всего терялась аффективная напряженность психастенических переживаний и «захваченность» ими. В результате психастенические расстройства, хотя и сохранялись, но теряли свою постоянно-неприятную окраску. Это создавало возможности для проведения индивидуальной разъяснительной психотерапии, выявления и разрешения психогенно-травмирующей ситуации, способствовавшей появлению невротического состояния.

При певрозе навязчивых состояний терапевтический эффект транквилизаторов не был равнозначен и зависел от выраженности у больного эмоциональной насыщенности переживаний и от наличия в структуре статуса фобических расстройств. Чем более значительным эмоциональным сопровождением отличались навязчивости, чем более они были образны, чувственны и конкретны и чем большее место в их структуре занимали яркие фобические расстройства и менее значительны были отвлеченные навязчивости, тем более полно проявлялись терапевтические возможности транквилизаторов. В связи с этим становится понятна наиболее выраженная эффективность транквилизаторов при навязчивых страхах.

Из числа изучавшихся психотропных препаратов наиболее эффективными при навязчивых состояниях оказались диазепам, хлордиазепоксид, а также их комбинации с нейролептическими препаратами. Последнее может объясняться (как специально подчеркивалось во второй главе) взаимопотенцирующим действием различных психолептических препаратов, в результате чего видоизменяется характер психотропной активности каждого из них.

Важной особенностью терапии транквилизаторами (в первую очередь из группы бензодиазепина) является возможность купирования вегетативных расстройств,



обычно сопровождающих мысли больных о преодолении навязчивых страхов. В результате значительно облегчается выполнение того или иного «запретного» действия. Это также способствует видоизменению течения навязчивостей и облегчает общее состояние больных невротамп. В сравнении с воздействием на фобические расстройства влияние транквилизаторов на навязчивые мысли и представления, как правило, было менее эффективно. Однако и в этих случаях в процессе терапии снижалась острота переживаний, что создавало возможность для эффективного применения психотерапии.

Своеобразие тактики выбора психотропного препарата и проведения терапевтического курса при невротической (психогенной, реактивной) депрессии определялось сочетанием транквилизирующих и антидепрессивных препаратов.

Наиболее характерным в структуре невротической депрессии у наблюдавшихся больных всегда было адекватное сочетание сниженного настроения и естественной глубины аффекта, что служило важным дифференциально-диагностическим критерием для отграничения от депрессивных нарушений, входящих в структуру психопатологических расстройств у больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом. В этих случаях, как известно, расстройства настроения сочетаются с поверхностно-неопределенным типом аффекта (Я. П. Фрумкин, 1950). Тревожно-боязливое настроение, с которого обычно начиналось формирование депрессивных невротических расстройств, нередко сопровождалось ипохондрическими идеями, носившими, как правило, моносимптоматический характер. При этом они по существу являлись «эмоционально-ипохондрическими представлениями» (термин Я. П. Фрумкина).

Для более рационального анализа действия транквилизаторов у больных невротической депрессией мы учитывали преобладание одного из трех выделяемых Н. И. Фелинской и К. Л. Иммерман (1968, 1970) сочетаний синдромов — депрессивно-параноидного, астено-депрессивного и депрессивно-истерического. В первом случае было необходимо назначение, в зависимости от состояния, антидепрессантов-«седатиков» (триптизол) или «стимуляторов» (мелипрамин) в качестве основного препарата и их сочетание с нейролептическими препаратами (триф-

тазин,  
ных де  
дозах.  
с тран  
малоэф  
в струк  
раноид  
отража  
ческого  
хотроп

При  
сивных  
наибол  
танием  
цтин,  
ях ней  
(особен  
ев даже  
венно  
астеник  
структу

При  
прессив  
нически  
лось со  
препара  
сивно-и  
наблюде  
их эмоц  
генно-а  
в струк  
В этом  
лись т  
а также  
ми» (тр  
сивных  
нием (м  
собствен  
ческой с

Таки  
транкви  
ротичес  
их влия



тазин, галоперидол), применявшихся, в отличие от больных депрессивно-параноидной психозомией, в небольших дозах. Назначение антидепрессантов в комбинации с транквилизаторами в наших наблюдениях обычно было малоэффективно. Возможно, это объясняется тем, что в структуре невротического депрессивного состояния с параноидной симптоматикой имеются бредовые включения, отражающие патологию «психотического», а не «невротического» уровня и требующие «антипсихотических» психотропных препаратов.

При наиболее характерных для невротических депрессивных состояний астено-депрессивных расстройствах наибольший эффект проявляли транквилизаторы с сочетанием успокаивающего и активирующего действия (тацитин, трипексизин, диазепам). Применение в этих случаях нейролептиков и трициклических антидепрессантов (особенно в больших дозах) способствовало в ряде случаев даже ухудшению состояния за счет проявления собственно нейролептического действия, усиливающего астению, а иногда и вызывало у больных усложнение структуры и затягивание депрессии.

При преобладании физической астении в астено-депрессивном состоянии, так же как и при лечении гипостенических невротических нарушений, эффективным оказалось сочетание транквилизаторов с психостимулирующими препаратами. Роль транквилизаторов в терапии депрессивно-истерических нарушений в проведенных нами наблюдениях исчерпывалась лишь некоторым снижением их эмоциональной насыщенности и воздействием на эндогенно-аффективные включения, обычно входившие в структуру сложного депрессивно-истерического синдрома. В этом отношении наиболее предпочтительными оказались транквилизаторы производные бензодиазепина, а также их комбинация с антидепрессантами — «седатиками» (трипексизин). Назначение в этих случаях антидепрессивных препаратов с выраженным стимулирующим влиянием (мелипрамин) способствовало, наряду со снижением собственно депрессивных расстройств, усилению истерической симптоматики.

Таким образом, своеобразие клинического действия транквилизаторов у больных различными вариантами невротической депрессии свидетельствует о возможности под их влиянием «расслоения» различных симптомокомплек-



сов, что наглядно отражает общие закономерности транквилизирующего эффекта. Вместе с тем, оно показывает, с точки зрения клинической психофармакологии, общность всех невротических депрессий в сравнении с эндогенными, органическими и другими и объясняет необходимость лечения в этих случаях больных не только антидепрессивными, но и транквилизирующими препаратами. В свою очередь, тенденция к избирательному влиянию антидепрессантов на эндогенно-аффективную симптоматику и транквилизаторов на невротические депрессивные расстройства свидетельствует о патогенетической направленности действия различных групп психотропных средств.

Отмеченная возможность регресса в процессе терапии транквилизаторами интенсивности невротических депрессивных расстройств, так же как и при лечении основных форм невротических состояний, значительно облегчала проведение психотерапии и способствовала созданию условий для разрешения психогенно-травмирующей ситуации.

Выявленные тенденции лечебного влияния транквилизаторов, их принципиальные терапевтические возможности у больных различными невротическими состояниями свидетельствуют об избирательном характере действия на невротический «уровень» психических расстройств. Наряду с этим, они показывают селективную тропность различных препаратов группы транквилизаторов в зависимости от выраженности симптоматики и структуры невротического состояния. Учет этого создает возможность дифференцированного проведения психофармакотерапии и ее сочетания с психотерапией в комплексе лечебных и социальных мероприятий, требующихся для ликвидации невротического состояния. При этом наиболее типичным в процессе психофармакотерапии является снижение эмоциональной и вегетативной насыщенности переживаний больного, что улучшает возможность его адаптации к психогенной ситуации.

Обнаруженное качественное своеобразие психотропного действия, свойственное транквилизаторам и являющееся выражением их собственно психотропного эффекта, может, вероятно, использоваться при необходимости преодоления страха, эмоционального напряжения и широкого круга невротических реакций при чрезмерном



психическом напряжении в экстремальных условиях во время стихийных бедствий, у спортсменов перед ответственными соревнованиями, у актеров перед выходом на сцену и при ожидании так называемых ситуационных невротических реакций. В этих случаях транквилизаторы, по-видимому, могут иметь не только лечебное, но и профилактическое значение.

### ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ ПРИ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАЗВИТИЙ ЛИЧНОСТИ

Учитывая небольшое число наблюдавшихся больных с патологическими развитиями личности (всего нами наблюдалось 20 больных), их «промежуточное» положение в ряду других «пограничных» состояний и в целом ряде случаев трудность отграничения от невротических, псевдопозодобных состояний и психопатий, а также исходя из целей проводимого психофармакологического исследования, мы сочли возможным их не выделять в отдельную диагностическую группу, а условно отнести к числу больных неврозами (4 наблюдения), психопатиями (3 наблюдения), псевдопозодобными и психопатопозодобными нарушениями (13 наблюдений). Однако, если с точки зрения клинико-статистического исследования сравнительного действия транквилизаторов у ограниченного числа больных с «пограничными» состояниями, известная нивелировка границ «развитий» была допустима, то углубленный психопатологический анализ этих наблюдений позволил обратить внимание на ряд специфических клинических закономерностей их течения в условиях медикаментозной терапии.

Характерным в этом отношении является следующее наблюдение.

Наблюдение 10. Больной Ф., 46 лет.

Анамнез. Наследственность нервными и психическими заболеваниями не отягощена. Родные братья и сестры больного здоровы, без патологических особенностей характера.

Родился вторым ребенком по счету. Беременность и роды у матери протекали нормально. Развитие своевременное и правильное. Считает себя с раннего детства застенчивым и робким. В школу пошел с 8 лет. В школьные годы был избирательно общительным. Учился средне. Окончил 4 класса, затем — школу ФЗО, работал на севере на кирпичном заводе. В годы войны был



молотобойцем, кузнецом. В зрелые годы стал более уверенным, менее застенчивым, достаточно общительным, пунктуальным. С большой ответственностью относился к каждому порученному делу. С работой всегда справлялся, был на «хорошем счету». В среде родственников и хороших знакомых бывал естественен и откровенен. В незнакомой среде — застенчив, избирательно общителен, не склонен к раскрытию своих душевных переживаний.

Женился в 1946 году. Семейная жизнь сложилась удачно. Отношения в семье хорошие, имеет троих здоровых детей.

На протяжении последних 20 лет работает в шахте электрослесарем. В первый же год работы получил травму головы (на каску упал кусок породы). Сознания при этом не терял, но в течение последующих двух недель отмечались головные боли. В дальнейшем никаких последствий этой травмы не обнаруживалось.

В октябре 1965 года произошел взрыв на шахте. Больному пришлось участвовать в спасательных работах и поднимать в лифте из шахты на поверхность тяжело раненых товарищей. Все это происходило в напряженной обстановке. Вокруг выхода из лифта стояла толпа жен и матерей шахтеров. Они, волнуясь, обращались к каждому выходящему из шахты. После третьего рейса лифта вниз почувствовал себя плохо. Испытывал выраженную слабость, ползание «мурашек» по телу. Был крайне тревожен, со страхом думал о том, что и он мог пострадать, как и его товарищи, если бы несколько раньше спустился в шахту. Вынужден был просить разрешения уйти с работы домой. Ночью были кошмарные сновидения, в которых видел сцены взрыва в шахте. На следующий день был тревожен, продолжал испытывать выраженную слабость. В течение последующего месяца такое состояние появлялось, когда приходилось спускаться в шахту. В этот период был в состоянии страха, беспокойства, напряженности. На поверхности же чувствовал себя как обычно — спокойно и уверенно. Постепенно к концу месяца состояние улучшилось, страх и напряженность при нахождении под землей в шахте уменьшились и окончательно исчезли.

Приблизительно через год один поднимался из шахты в пустой клетки, обычно предназначенной для подъема породы. Клеть во время не остановилась и начала подниматься над землей для опрокидывания. Моментально возникло яркое представление о том, как он падает с высоты 25 метров и разбивается. В страхе закричал «не своим голосом», кто-то из окружающих успел выключить рубильник, а затем опустил клеть. Выйдя на землю, дрожал, был покрыт холодным потом. Испытывал такую выраженную слабость, что подкашивались ноги. Дрожь и слабость держались в течение всего дня. Ночью почти не спал. Если ненадолго засыпал, то тут же просыпался от «кошмаров». В снах видел сцены взрыва на шахте, себя оказавшегося заваленным породой. В течение последующих 6 дней самочувствие было плохим. Во время работы постоянно находился в состоянии напряжения, испытывал тревогу, не мог заставить себя спуститься в шахту. Когда на 7 день после случая с подъемом в клетки, больному дали задание опуститься в шахту, сразу же побледнел, закружилась голова. Показалось, что что-то перевернулось в голове, появились слабость в ногах, туман



перед глазами, стал плохо различать окружающие предметы. Лег на землю в состоянии почти полной потери сил и страха. Был помещен в больницу.

В течение нескольких дней обследования в больнице зрение оставалось плохим, «затуманенным». Постоянно был тревожен, растерян, вздрагивал от малейшего шума, от звука хлопнувшей двери, громкой речи. В эти дни возникали неприятные ощущения в различных частях тела: давящие боли в голове, онемение кожи рук и ног, распирающие ощущения в ушах, боли в области грудины. Соматическое обследование никакой патологии со стороны внутренних органов не выявило. Получал инъекции витаминов, алоэ, однако состояние почти не улучшилось. Неприятные ощущения в теле продолжали беспокоить. Выйдя на работу, продолжал испытывать страх, когда находился под землей в шахте. По его просьбе был переведен на работу в горизонтальный ствол шахты.

В последующие месяцы окончательно здоровым себя не чувствовал. Хотя наблюдалось дальнейшее улучшение состояния, однако сохранилась повышенная раздражительность, не мог, как прежде, без страха подходить к стволу шахты и находиться под землей.

Через 1,5 года внезапно среди внешне полного здоровья умер от инфаркта миокарда друг больного — сосед по дому. Тяжело перенес это событие. Стал все чаще задумываться о том, что в связи с наличием серьезного заболевания нервной системы он также может внезапно умереть. На этом фоне у больного появились своеобразные приступы плохого самочувствия, заключающиеся в появлении сердцебиения, страха за работу сердца и свою жизнь. При этом его то бросало в жар, то он покрывался холодным потом и начинал вздрагивать всем телом. В момент приступа был очень тревожен, метался в постели, требовал вызвать к нему «скорую помощь».

Неоднократно приезжавшие врачи находили во время подобных приступов учащение пульса, повышение артериального давления. Больной замечал, что обычно с момента появления врача в квартире, даже до начала разговора с ним и до инъекций сердечных средств, состояние значительно облегчалось, уменьшалась острота страха и тревоги, нормализовалось сердцебиение. Обычно подобные приступы заканчивались позывом на мочеиспускание и длительным (6—10 часов) периодом выраженной слабости. Постепенно к этим приступам присоединился страх перед возникновением приступов. Он обычно возникал у него вне дома, чаще всего когда находился в общественном транспорте. Если же ехал в автобусе с родственниками или знакомыми, то подобный страх не появлялся. Однако, если оказывался в автобусе без сопровождающих, почти постоянно возникал выраженный страх развития приступа плохого самочувствия. Опасаясь этого приступа и считая, что в автобусе, если он будет ехать один, никто ему не сможет помочь, перестал пользоваться общественным транспортом.

Наряду с этим стал значительно больше, чем прежде, обращать внимание за свое здоровье, усилились мнительность и тревога по поводу случайных соматических расстройств.

В связи с вышеописанным состоянием обратился за помощью к невропатологу, а в последующем — к психиатру. В амбулаторных условиях лечился элениумом, принимая его по 20 мг в сутки.



Уже на 4 день приема элениума почувствовал некоторое облегчение состояния, выразившееся в уменьшении внутреннего напряжения и тревоги, улучшении ночного сна. В последующие дни приступы страха неожиданного развития плохого состояния и сопровождающие их головокружение и слабость стали возникать реже, чем прежде, и протекать не так тяжело, как до начала лечения. Отмечалось уменьшение раздражительности, перестали беспокоить неприятные ощущения в различных частях тела. Однако, несмотря на продолжение приема элениума в течение последующих 2 месяцев в указанной дозе, повышенная утомляемость и дневная сонливость не уменьшились. Постепенно доза препарата была увеличена до 40 мг в сутки. При этом несколько усилилась утомляемость и сонливость. В связи с тем, что продолжительное лечение не приносило полного эффекта, начал сомневаться в возможности окончательного выздоровления. Подозревал у себя тяжелое заболевание нервной системы.

По назначению врачей в течение нескольких дней принимал аминазин (до 50 мг в сутки), а затем — трифтазин (до 15 мг в сутки). После приема этих препаратов усиливалась слабость, вялость, появлялось ощущение разбитости, сонливости. Отмечавшиеся ранее вегетативные кризы не уменьшались в своей интенсивности, как это было при назначении элениума, а, наоборот, усиливались. Особенно это отнеслось к увеличению потливости, учащению сердцебиений, появлению резких колебаний артериального давления. Все указанные явления, возникавшие вскоре после приема аминазина или трифтазина, ухудшали субъективное состояние и не уменьшали тревогу и страх. В связи с этим прекратил прием всех препаратов и, считая, что ему могут помочь только московские специалисты, приехал в Москву и добился направления на лечение в институт психиатрии.

Патологических изменений при соматическом обследовании не обнаружено.

Неврологический статус. Зрачки правильной формы, одинаковой величины. Зрачковые реакции не изменены. Конвергенция недостаточная; левое глазное яблоко в акте содружественных движений отстает от правого. Лицо слегка асимметрично. Левая глазная щель уже правой. Девияция языка влево. Сухожильные и периостальные рефлексy оживлены, нечетко асимметричны, справа больше, чем слева. Патологических рефлексов нет. Расстройства поверхностной и глубокой чувствительности не обнаруживает. Координационные пробы выполняет правильно. В позе Ромберга устойчив. Тремор пальцев рук. Резко выражена сосудистая неустойчивость. Ранний разлитой красный стойкий дермографизм.

Электроэнцефалографическое исследование (заключение): диффузные изменения электрической активности свидетельствуют о некотором снижении функционального состояния коры, локальных патологических знаков не выявлено.

Психическое состояние. Держится естественно. Выражение лица печальное. Вежлив, предупредителен. Подробно, излишне обстоятельно рассказывает о себе. Жалуется на давящие боли в голове, распирающие ощущения в ушах, онемение рук и ног, повышенную раздражительность и утомляемость при физической и умственной нагрузке, затрудненное засыпание, поверх-



ностный сон и раннее пробуждение. Основным в своем состоянии называет своеобразные приступы, возникающие внезапно и без видимой причины и заключающиеся в появлении сердцебиения, головокружения, выраженной слабости, ощущения жара в теле, урчания в животе. Во время такого приступа становится тревожным, растерянным, ложится в постель и вызывает к себе врача. В постели лежит беспокойно, часто меняет положение тела, держится руками за грудь в области сердца, испытывает страх за жизнь. Объективно в это время обнаруживается повышение артериального давления до 160/110 мм рт. ст., увеличение пульса до 120 ударов в 1 минуту, гиперемия верхней половины туловища. Заканчивается подобный приступ через 20—40 минут позывом на мочеиспускание. После приступа слабость настолько усиливается, что появляется дрожь в ногах.

Обеспокоен также тем, что не может как прежде спокойно передвигаться в общественном транспорте без родственников или знакомых. Когда находится в автобусе один, начинает опасаться, что разовьется вышеописанный приступ и некому будет ему помочь. Связывает свое состояние с рядом сильных испугов и тяжелых психических травм. Сообщает, что именно после них возникло состояние внутреннего напряжения, тревоги и безотчетного страха, а затем постепенно присоединились неприятные ощущения в теле. С сожалением говорит о том, что душевное состояние за время болезни ухудшилось и он стал повышенно раздражительным. Его может «вывести из себя» любая мелочь. Даже яркий свет, громкие звуки раздражают. Отмечает, что значительно изменился за время болезни. Так, не может как прежде без всякого страха подходить к стволу шахты, к вагонеткам, не может находиться в темной комнате. Понимает нелепость и болезненное происхождение многих своих страхов, хотел бы избавиться от них. Сам обращает внимание на то, что у него нет никаких объективных признаков тяжелого заболевания, однако ничего не может с собой поделать.

В первые дни пребывания в отделении настроение слегка снижено, но без двигательной заторможенности, ухудшения аппетита и нарушений сна. Спокоен, лишь во время приступа требует к себе внимания. В остальное время незаметен. Любит поговорить с больными о тяжести своего заболевания. Строго следит за выполнением режима дня и всех предписаний врача и медицинского персонала. Неоднократно обращается к врачу с расспросами о том, стоит ли присоединить к получаемой терапии дополнительные виды лекарственного или физиотерапевтического лечения. Во время врачебного обхода не ограничивается коротким и сжатым описанием своего состояния за последний день, а обязательно просит разрешения продолжить обстоятельный рассказ об этом в кабинете. Очень опасается сквозняков, боится простудиться. Требуется, чтобы в палате фрамуги были закрыты, излишне тепло одевается. Ложась спать, одевает шерстяную шапочку, «чтобы не застудить во время сна голову».

Динамика состояния во время терапии. На 4 день после поступления больного в стационар было начато курсовое лечение седуксеном, которое постоянно сочеталось с рациональной психотерапией. Начальная доза транквилизатора составляла 15 мг в сутки. В первые 3 дня пребывания в больнице дважды в вечернее время возникали приступы сердцебиения,



головокружения, сопровождавшиеся подъемом артериального давления и страхом смерти. С момента начала лечения седуксеном подобных приступов не было. Со второго дня терапии стал внешне бодрее, оживленнее. Сообщил врачу, что у него несколько уменьшилась интенсивность всех болезненных ощущений, снялась внутренняя напряженность и ожидание очередного приступа.

На 4 день от начала терапии доза седуксена была увеличена до 30 мг в сутки. В этот день отметил исчезновение повышенной раздражительности. Его перестали раздражать громкие звуки, яркий свет, стал «внутренне спокойнее». В последующие дни сон приобрел достаточную глубину и продолжительность, окончательно исчезли головные боли, неприятные ощущения в ушах, онемение кожи рук и ног. С каждым днем появлялась все большая уверенность в окончательном исчезновении прежних приступов сердцебиения, сопровождавшихся страхом смерти. К 10 дню от начала терапии выровнялось настроение, стал достаточно бодрым, активным, исчезла повышенная утомляемость, слабость, ранее появлявшиеся даже после кратковременной прогулки. По собственной инициативе начал включаться в трудовые процессы. Стал менее назойливым с обсуждением вопросов лечения и менее обстоятельным при описании динамики своего состояния. Наиболее длительно держалось опасение возможности появления приступа сердцебиения в случае поездки в автобусе. Однако на 16 день от начала терапии по собственной инициативе решил «проверить себя» и, по согласованию с врачом, совершил поездку в автобусе. С радостью обнаружил, что во время поездки чувствовал себя хорошо, сердцебиения не возникало. К 20 дню терапии считал себя практически здоровым. Появилась уверенность в своих силах, просил о выписке, хотя и не был уверен, что сможет в полном объеме справиться с прежней работой.

Выписан из больницы на 31 день от начала терапии с рекомендацией продолжать трудовую деятельность и проводить терапию седуксеном в амбулаторных условиях в дозе 15 мг в сутки.

К а т а м н е з. Через год вернулся на прежнюю работу, хорошо справляется с ней. Периодически бывает раздражительным, тревожным. В эти периоды принимает седуксен в течение двух-трех недель, что способствует быстрой нормализации состояния.

В приведенном наблюдении психическое состояние перед назначением седуксена определялось полиморфными невротическими расстройствами с преобладанием фобических нарушений и раздражительной слабости, а также субдепрессией и вегетативными пароксизмами.

Заболевание развилось после ряда острых и тяжелых психических травм у личности с преморбидно некоторыми тревожно-мнительными чертами характера, которые, однако, никогда ранее не декомпенсировались. Они отмечались, главным образом, в детские годы, в зрелом же возрасте оказались выраженными незначительно. Необходимо отметить наличие в анамнезе травмы головы, которая оставила после себя следовую органическую симптоматику.



Все это обусловило, по-видимому, формирование определенной «почвы», на которой развилось заболевание.

В динамике психопатологического состояния больного следует учитывать тяжелые переживания, связанные с взрывом на шахте, что послужило основанием развития психогенно обусловленного невротического состояния. Появившаяся в этот период симптоматика имела тенденцию к регрессу, однако, примерно через месяц после первой психической травмы, больной пережил вторую. Это привело к появлению истерических реакций, усилению всех ранее имевших место невротических расстройств и способствовало формированию невротического развития личности. После третьей, близко связанной во времени психической травмы состояние еще более ухудшилось. В этот период возникли вегетативные пароксизмы, заключающиеся в появлении сердцебиений, сопровождавшихся страхом смерти, повышением артериального давления, ощущением то жара, то озноба. Постепенно к вегетативным пароксизмам присоединилось тревожное ожидание каждого последующего приступа, больной стал постоянно ипохондричным, мнительным и тревожным, что подтверждает правомерность прослеживания в данном случае нарастания стабильности невротического состояния.

Начатая в таком состоянии терапия элениумом в дозе до 40 мг в сутки способствовала определенному улучшению состояния. Под влиянием терапии внутреннее напряжение и тревога уменьшились, улучшился ночной сон. Снизилась интенсивность кардиофобии, вегетативные пароксизмы стали более редкими и менее тягостными. Значительно уменьшилась раздражительность. Несколько менее интенсивными стали также неприятные ощущения в различных частях тела. Вместе с тем элениум фактически не изменил проявления повышенной утомляемости, слабости и дневной сонливости. Перерыв в лечении отрицательно сказался на состоянии.

Эпизодические приемы нейролептических препаратов (аминазин, трифтазин) не только не оказывали терапевтического эффекта, а, наоборот, способствовали усилению невротических и особенно вегетативных расстройств. Это подтверждает правомерность точки зрения о их принципиально иной, по сравнению с транквилизаторами, направленности клинического действия.

На второй день приема седуксена больной стал бодрее,



оживленнее, менее подавленным. В первые дни терапии исчезла раздражительность, выровнялось настроение, уменьшилась тревога и напряженность, наладился ночной сон, исчезли парестезии и ипохондрические тенденции. За время терапии диазепамом не возникло ни одного вегетативного пароксизма, хотя еще длительное время держалось некоторое опасение развития сердечного приступа. На последующих этапах терапии исчезли и эти опасения. К окончанию терапевтического курса у больного появилась уверенность в своих силах, он стал, как и до болезни, бодрым и активным. Катамнестическое обследование показало относительную стабильность достигнутого терапевтического результата. Эпизодические периоды повышенной раздражительности и тревоги быстро купируются кратковременным приемом седуксена по методу «прерывистой» амбулаторной терапии.

Анализ психического состояния, данные анамнеза, соматического и неврологического статусов, показатели электроэнцефалографического исследования и динамика состояния во время терапии дают основание для рассмотрения заболевания как невротического развития с преобладанием полиморфной астено-ипохондрической, фобической симптоматики и вегетативных пароксизмов у личности с отдельными тревожно-мнительными чертами характера. В возникновении невротического развития, наряду с психотравмирующими ситуациями, по-видимому, определенная роль принадлежала резидуальным явлениям травмы головы, способствовавшей формированию патологически измененной «почвы».

В настоящем наблюдении нашли достаточно полное отражение общие черты психотропного действия транквилизаторов элениума и седуксена, а также их сравнение с действием нейролептических препаратов (аминазин, трифтазин). Вместе с тем, это наблюдение демонстрирует и некоторые качественные особенности терапевтического действия двух применявшихся транквилизаторов. Так, элениум не уменьшил, а в дозе 40 мг в сутки даже несколько увеличил астенические гипостенические расстройства. Вегетативные нарушения, в том числе вегетативно-сосудистые пароксизмы, под его влиянием лишь несколько редуцировались. Недостаточным оказалось воздействие элениума и на проявления невротической депрессии, парестезии и сенестопатии.

акт  
и  
стр  
нег  
ност  
про  
ко  
к п  
усло  
тоян  
ки  
шах  
улуч  
сти  
тера  
явля  
боль  
К  
пост  
чески  
ряду  
возде  
щего,  
прият  
зульт  
пенса  
заций  
форми  
чески  
ность  
вторя  
ми. П  
правил  
парат  
Уч  
лезнен  
ности,  
ными  
ванны  
тактик  
оценко  
заболе



В отличие от этого, седуксен обнаружил определенный активизирующий компонент транквилизирующего действия и способствовал полной ликвидации вегетативных расстройств. Воздействие его на фобии, состояние «внутреннего напряжения», тревоги, повышенную раздражительность и проявления невротической депрессии, хотя и протекало в том же направлении, что и у элениума, однако оказалось значительно более выраженным и привело к практическому выздоровлению больного. Важнейшим условием дальнейшей внестационарной компенсации состояния больного явились правильные социальные установки на продолжение трудовой деятельности на «своей» шахте, а также длительный прием седуксена. Стабильное улучшение в данном случае свидетельствует о возможности приостановки и даже обратного развития в процессе терапии транквилизаторами невротического развития, что является важным условием «вторичной» профилактики у больных патохарактерологических изменений.

Как и в приведенном наблюдении, основной особенностью терапии транквилизаторами больных с патологическими развитиями личности являлась возможность, наряду с непосредственным симптоматическим лечебным воздействием, профилактического влияния, способствующего, в комплексе с психотерапией и социальными мероприятиями, замедлению патологического развития. Результатом этого являлось стимулирование и развитие компенсаторных механизмов, снижение вероятности стабилизации невротических и психопатических расстройств и формирования психопатической личности. При патологических развитиях личности синдромологическая «тронность» психофармакологических препаратов во многом повторяла их непосредственное действие у больных неврозами. При этом, для достижения лечебного действия, как правило, требовалось сравнительное увеличение доз препаратов и продолжительности терапевтического курса.

Учитывая значительно более стабильный характер болезненных расстройств при патологических развитиях личности, в сравнении с относительно быстротечными и склонными к регрессиентному течению реактивно спровоцированными невротическими состояниями, в терапевтической тактике лечения «развитий», наряду с синдромальной оценкой, всякий раз важно было учитывать тип течения заболевания и его этап.



Как известно, важнейшей особенностью невротического развития является стойкое невротическое состояние, отличающееся длительностью течения и полиморфностью клинической картины. Если при неврозах психопатологические симптомы воспринимаются больными как чуждые, то при невротическом развитии они становятся хотя и парциально, но прочно связанными с характерологическим своеобразием личности (О. В. Кербиков). В становлении невротического развития в наших наблюдениях, так же как и в рассмотренном случае, важное место занимала серия психотравмирующих обстоятельств. Разрешение видимого и значимого для возникновения невротического развития конфликта и нормализация условий, способствовавших его возникновению, не приводили к улучшению состояния. В клинической картине конкретная психогенная ситуация обычно переставала «звучать», у больных «повышалась восприимчивость» к различным психогенным воздействиям.

Н. Д. Лакошина (1970), автор монографии, специально посвященной клиническим вариантам невротического развития личности, В. Я. Гиндикин (1967), В. В. Королев (1967), О. А. Трифонов (1967), В. В. Ковалев (1969) и др. приходят к выводу, что для возникновения невротического развития необходимы, во-первых, усложнение клинической картины невротического состояния на этапе полного развития заболевания и, во-вторых, ее устойчивость и незначительная изменяемость на протяжении многих месяцев. При этом в течении различных вариантов невротического развития на первом этапе отмечается относительное однообразие симптоматики с преобладанием субдепрессивных и астенических нарушений, на втором — появление полисимптомных невротических расстройств, не отмечавшихся ранее в течении заболевания (истерические, ипохондрические, психастенические и др.). В наших наблюдениях в большинстве случаев удавалось проследить эти закономерности в динамике невротических развитий личности, что, с одной стороны, подтверждает закономерность их выделения, с другой — выдвигает требование дальнейшей специальной разработки дифференцированной терапии в зависимости от этапа болезненного процесса.

Патохарактерологическое развитие личности, отделяемое некоторыми авторами от невротического в особую клиническую форму, отличается наличием, как правило,



конституционально не обусловленных, «нажитых» под действием психогенных или соматогенных воздействий (а часто тех и других одновременно) психопатических особенностей характера. Наименее спорными и наиболее демонстративными в этом отношении являются хронические личностные изменения у лиц, перенесших исключительный, ни с чем не сравнимый характер и сверхсильную интенсивность травмирующих вредностей, например, у узников концлагерей («синдром концлагеря» — Baeyer, Häfner, Kisker, 1964 и др.).

Многими исследователями подчеркивается, что и конституциональное и психогенно-ситуационное влияния обуславливают возникновение и течение как невротического, так и патохарактерологического развития личности. И. М. Зиновьевым (1955) в этом отношении специально отмечено, что невротические состояния «принимают затяжное течение часто в зависимости от характерологических особенностей личности». Мы уже отмечали трудности подразделения отдельных клинических форм «пограничных» состояний, однако попытки поиска дифференцированных методов терапии в настоящее время служат основанием для их раздельного рассмотрения, в том числе и в группе «развитий» личности.

Анализ нашего материала показывает, что при патологических развитиях на первых этапах преобладает наклонность к моносимптоматической характеристике состояния с ведущим астено-депрессивным синдромокомплексом, развивающемся на фоне заострения черт характера. Полисимптоматические психопатические расстройства появляются лишь в дальнейшем по мере воздействия декомпенсирующих факторов. Патохарактерологическое развитие отличалось от невротического большей выраженностью и стойкостью психопатических характерологических изменений. Однако структура синдромообразования с преобладанием вначале депрессивных и астенических нарушений и присоединением в последующем полиморфной психопатической симптоматики, как правило, повторялась.

О единстве разных видов патологического развития свидетельствует и близость терапевтических тенденций психотропных препаратов на каждом из этапов их течения.

---

<sup>1</sup> Зиновьев П. М. В кн.: Тезисы докладов конференции по проблеме неврозов. Ленинград, 1955, с. 25.



Это лишний раз показывает целесообразность для клинико-психофармакологического анализа учета динамики состояний. Применительно к невротическому развитию, почти всегда удавалось проследить эволюцию невротических расстройств от «предневроза», через острое, а затем и хроническое течение — к развитию заболевания. На каждом из этапов «развития» возможности терапевтического успеха были различны, принципиально снижаясь по мере его прогрессивности.

Общим в терапевтическом влиянии транквилизаторов у больных патологическими развитиями личности, так же как и при лечении неврозов, являлась большая выраженность эффекта при значительном эмоционально-аффективном сопровождении переживаний больного. В случаях вялой, хронически протекающей, не имеющей тенденции к видоизменению и лишенной эмоциональной насыщенности симптоматики, терапевтическое действие транквилизаторов обычно было незначительным. При преобладании в структуре патологического развития личности депрессивных и астенических нарушений, являющихся, как известно, вообще наиболее распространенной, «интерхарактерологической» формой реагирования личности на многократные или хронические психогенные и соматогенные вредности, принципы действия транквилизирующих препаратов в наших наблюдениях практически повторяли описанные особенности терапии невротических гипостенических расстройств и невротической депрессии. В этих случаях лечение одними психостимуляторами или антидепрессантами обычно не давало значительного успеха. Напротив, очень часто их назначение приводило к видоизменению симптоматики «развития» в направлении усиления раздражительной слабости, взрывчатости, расстройств ночного сна. Особенно заметно это было у больных эксплозивным вариантом невротического развития. Такая динамика ухудшала состояние и, в известной мере, способствовала дальнейшей прогрессивности «развития». В отличие от этого, терапия транквилизирующими препаратами, которые для данной группы «пограничных» состояний можно считать основными психотропными средствами, способствовала снижению аффективной насыщенности депрессивных переживаний, снятию остроты тревожного состояния, нормализации «эмоционального барьера» больного.

В зависимости от динамики терапевтического дейст-



вия, на различных этапах проведения лечебного курса у ряда больных к транквилизаторам присоединялись психостимуляторы и антидепрессанты, однако их роль в этих случаях ограничивалась вспомогательным значением по сравнению с транквилизаторами. Непосредственное транквилизирующее терапевтическое действие значительно облегчало проведение психотерапии и социальных мероприятий, направленных в этих случаях на создание новой жизненной доминанты и корригирующих наметившиеся характерологические изменения. Невротическое развитие в этом отношении поддавалось более выраженному терапевтическому влиянию по сравнению с патохарактерологическим, возможно, потому, что структура его астено-депрессивного статуса (этапа) являлась более простой. Она не включала выраженных заостренных черт личности, свойственных патохарактерологическому развитию и значительно усложняющих их астенические и депрессивные проявления.

При переходе депрессивной и астенической симптоматики на второй план в структуре психических расстройств при патологических развитиях, формировании более сложного симптомокомплекса и его «спайвания» с характерологическими особенностями личности, терапевтические возможности транквилизаторов заметно снижались. Они в этих случаях ограничивались уменьшением остроты аффективной насыщенности переживаний и купированием вегетативных дисфункций. В этом отношении преимущество перед другими транквилизаторами обладали препараты из группы бензодиазепина (диазепам, хлордиазепоксид) и их комбинации с нейролептическими средствами. Известно, что усиление аффективной насыщенности переживаний и вегетативных расстройств в структуре «развитий», как правило, наблюдается при дополнительных, легко возникающих у больных реактивных ситуациях. Исходя из этого, становится понятной возможность профилактического действия транквилизаторов, предотвращающего невротические декомпенсации и тем самым снижающего дальнейшую прогрессивность «развития». Это действие выявлялось у 2 больных даже в далеко зашедших стадиях патологических развитий, отличающихся сложностью и известной монотонностью психопатологических расстройств.

Общая эффективность терапии транквилизаторами патологических развитий, в сравнении с невротическими, оказалась значительно ниже, что подтверждают данные специально



проведенного Petrilowitsch (1966) исследования. Однако, в случае достижения определенного эффекта, длительность применения препаратов должна составлять максимально возможные сроки. В этом случае постоянное непосредственное нормализующее воздействие на «эмоциональный барьер» больного, возможность профилактического влияния на декомпенсации состояний («вторичная» профилактика) создают, как и в рассмотренном наблюдении, предпосылки для снижения прогрессивности «развития» и, наряду с психотерапией, облегчают его компенсацию.

### ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ ПРИ ТЕРАПИИ ПСИХОПАТИЙ

В процессе сравнительного исследования действия транквилизаторов изучалось 58 больных, которым был поставлен диагноз психопатия (табл. 6, II диагностическая группа). Эту группу составляли лица с так называемыми «ядерными» психопатиями, в основе которых лежали в большей мере, чем при других «пограничных» состояниях конституционально обусловленные (психологически незрелые по Henderson) патологические характеры. Всех этих больных объединяла дисгармоничность эмоционально-волевых свойств личности, подвергавшаяся под влиянием психогений декомпенсациям. У изучавшихся больных патохарактерологическими являлись не отдельные черты характера, а весь склад психической деятельности. Причем, психопатическая структура личности оставалась относительно постоянной для каждого больного.

Основная характеристика изучавшихся лиц, страдающих психопатией, методик терапии, назначавшихся препаратов и эффективности лечения была приведена в таблице 7. Как следует из этих данных, у больных психопатиями, по сравнению с другими изученными группами «пограничных» состояний, применялись наивысшие дозы транквилизаторов, причем, половина из них (28 человек) получала диазепам или его комбинации с небольшими дозами нейролептиков, что оказалось в большинстве случаев наиболее эффективным. Продолжительность лечебного курса (с учетом последующего амбулаторного лечения) в случаях достижения определенного терапевтического успеха при психопатиях, в сравнении с больными неврозами и патологическими развитиями личности, была наиболее длительной. Хотя непосредственный

эфф  
чите  
тиче  
Все  
стой  
зато  
лато  
О  
что  
в той  
ности  
лее  
«удел  
рассм  
отмеч  
щую  
нии п  
детств  
держ  
этого,  
(С. С.  
валев,  
Ди  
шихся  
явивш  
ставле  
Из  
ла тера  
заверш



Рис. 20. Д



эффект терапии транквилизаторами психопатий был значительным (лишь в 3 случаях не было отмечено терапевтического успеха), его стойкость была непродолжительной. Всем больным, у которых был констатирован достаточно стойкий результат непосредственного действия транквилизаторов во время курсовой терапии, проводилось амбулаторное лечение.

Обследование психопатических личностей показало, что в большинстве случаев (у 34 больных из 58) имелись в той или иной степени выраженные соматогенные вредности, отмечавшиеся с раннего детского возраста (наиболее часто эндокринные расстройства). Аналогичного «удельного веса» соматической неполноценности в других рассматриваемых группах «пограничных» состояний не отмечено. Это в известной мере подтверждает существующую точку зрения о патогенетической роли в происхождении психопатий врожденной или приобретенной в раннем детстве неполноценности организма, способствующей задержке развития, инфантилизму, и, как результат этого, формированию патологического склада личности (С. С. Корсаков, О. В. Кербиков, Г. Е. Сухарева, В. В. Ковалев, Г. К. Ушаков и др.).

Динамика в процессе терапии выраженности отмечавшихся у больных основных психических расстройств, выявившаяся при помощи многовекторного анализа, представлена в табл. 17 и на рис. 20.

Из сопоставления степеней их выраженности до начала терапии транквилизаторами, к 10 дню лечения и после завершения терапевтического курса, отчетливо видно, что,

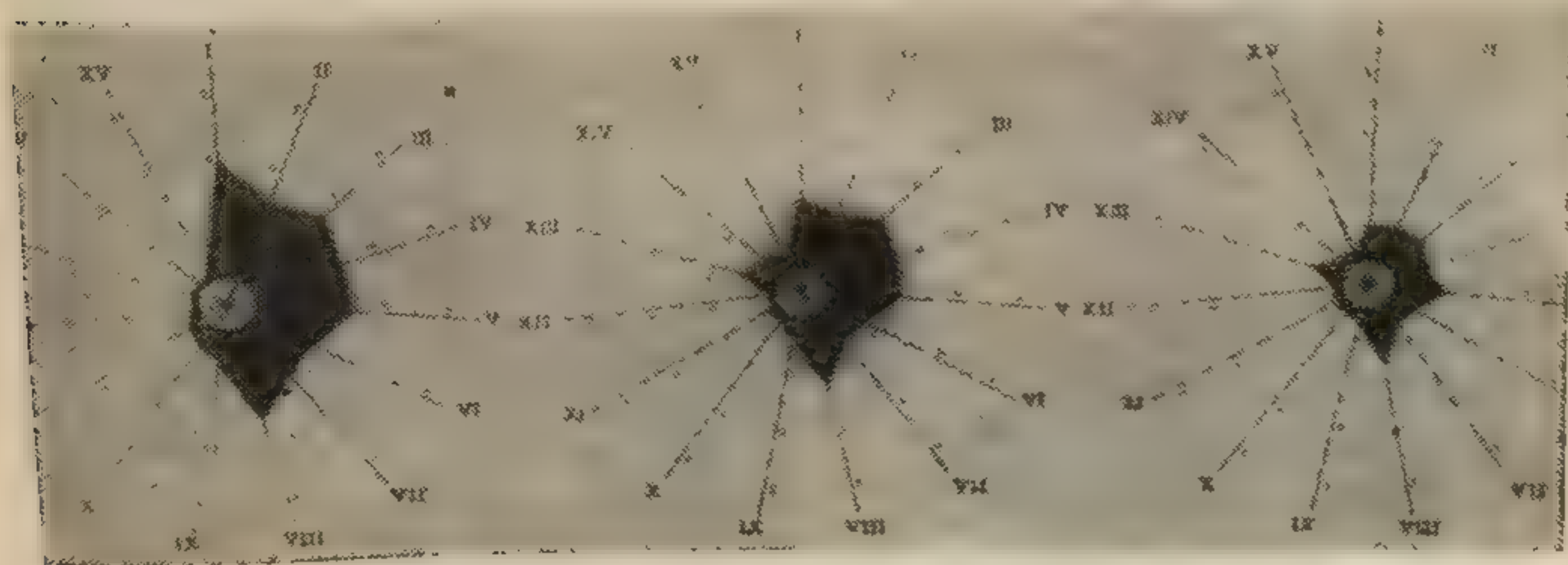


Рис. 20. Динамика состояния больных психопатиями в процессе лечения транквилизаторами.



Таблица 14

Сопоставление частоты и выраженности основных показателей клинической активности транквилизаторов в процессе терапии 58 больных (100%) психопатией (II диагностическая группа)

Основные показатели клинической активности	Частота расстройств до лечения	Степень выраженности в баллах (средняя величина)			Редукция расстройств относительно исходного состояния	Достоверность различия средних величин „до—после“	Абсолютная разница средних величин „до—после“	Относительный „вклад“ каждого показателя в групповой сдвиг состояния „до—после“	Ранговая предпочтительность показателей действия транквилизаторов
		до лечения	10 день терапии	после лечения					
I	57 (98%)	1,9	0,98	0,43	1—0,5—0,2	$>0,99$	1,47	19,2%	1-ое
II	35 (60%)	0,91	0,57	0,28	1—0,6—0,3	$>0,99$	0,63	8,2%	7—8
III	45 (77%)	1,4	1,07	0,69	1—0,8—0,5	$>0,99$	0,71	9,3%	6—7
IV	39 (67%)	1,4	1,1	0,79	1—0,8—0,6	$>0,99$	0,61	8%	8
V	50 (86%)	1,4	1,0	0,40	1—0,7—0,3	$>0,99$	1,0	13%	4—5
VI	14 (24%)	0,43	0,36	0,16	1—0,8—0,4	$>0,99$	0,27	3,5	10—11
VII	27 (46%)	0,9	0,6	0,26	1—0,7—0,3	$>0,99$	0,64	8,4	7—8
VIII	2 (0,03%)					Признак практичес. отсутствует			
IX	54 (93%)	1,6	1,1	0,62	1—0,7—0,4	$>0,99$	1,0	13%	4—5
X	49 (85%)	1,3	0,76	0,46	1—0,6—0,4	$>0,99$	0,84	11,1%	6—7
XI	13 (22%)	0,29	0,17	0,07	1—0,6—0,2	$>0,99$	0,22	2,9%	11—12
XII	12 (21%)	0,28	0,10	0,03	1—0,4—0,1	$>0,99$	0,25	3,3%	11
XIII	17 (29%)		0,31	0,16	1—0,5	$>0,99$	Сумма: 7,69	Сумма: 100%	
XIV	7 (12%)		0,12	0,10		Достоверно не изменился			
XV	21 (36%)		0,43	0,31		Достоверно не изменился			

Н: А  
 всю ж  
 знач  
 ная, о  
 брать  
 ная вс  
 горич  
 ражен  
 может  
 Бе  
 тека  
 РИТЬ  
 тину,  
 Уж  
 тера  
 цент  
 ным  
 в я  
 мост  
 мет  
 почти  
 клас  
 пере  
 да  
 и ху  
 лой»,  
 время  
 матери  
 В ст  
 явля

так  
 част  
 психо  
 с дру  
 аффе  
 эти  
 торон  
 ции,  
 мере,  
 транк  
 с нев  
 случа  
 препа  
 Ха  
 транк  
 дуош



так же как и у больных психозами, прежде всего отмечается снижение вегетативных нарушений (которые при психопатиях были наиболее выраженными по сравнению с другими изучавшимися состояниями) и эмоционально-аффективной окраски имевшихся расстройств. Однако, как эти показатели терапевтического действия транквилизаторов, так и все остальные, не достигали степени редукции, отмеченной у больных психозами. Это, в известной мере, объясняет сравнительно меньшую эффективность транквилизаторов при лечении психопатий по сравнению с психозами, однако, наряду с этим, подчеркивает в обоих случаях тождество направленности действия изучавшихся препаратов.

Характерным примером терапевтического действия транквилизаторов у больных психопатиями является следующее наблюдение.

Наблюдение 11. Больной С., 23 лет.

Анамнез. Наследственность не отягощена. Отец отличался всю жизнь повышенной раздражительностью, у него часто по незначительному поводу возникали вспышки гнева. Мать — спокойная, очень мнительная, обидчивая. Больной имеет двух старших братьев, в характере которых много «отцовских черт» — повышенная вспыльчивость и гневливость. Старший брат отличается категоричностью своих мнений, желанием всем командовать, при возражениях ему — «выходит из себя», начинает кричать, угрожать, может ударить. Вспышки гнева обычно быстро проходят.

Беременность у матери, особенно первая ее половина, протекала с выраженным токсикозом. Родился в срок, ходить и говорить начал вовремя. В ранние детские годы перенес корь, скарлатину, в последующем — часто болел ангинами.

Уже в первые годы жизни мать отметила своеобразие характера сына, указывая, что у него «отсутствовали сдерживающие центры...». Был очень требовательным, капризным, невыдержанным ребенком, слово «нельзя» для него не существовало. Будучи в яслях, а затем — в детском саду, отличался легкой возбудимостью и подвижностью. В школе учился неровно. Многие предметы усваивал очень быстро, однако по поведению и прилежанию почти постоянно имел неудовлетворительные оценки. В первых классах отличался непослушанием, часто прогуливал уроки, на переменах затевал драки. Среди его друзей в тот период преобладали старшие ребята, отличавшиеся недисциплинированностью и хулиганскими поступками. В их среде никогда не был «заводилой», всегда легко поддавался влиянию и по чужой указке во время занятий или на улице нарушал дисциплину. Дома грубил матери, часто кричал в ответ на ее замечания.

В старших классах несколько изменился по характеру, появилось множество интересов — то короткое время занимался



фотографией, то радиотехникой, то собираньем пластинок, то чтением «в запой» зарубежных романов. При этом всякий раз новое увлечение появлялось под влиянием товарищей по школе. Более стабильными были интересы к математике и физике. Эти предметы давались ему очень легко.

Окончил школу с хорошими отметками, по совету учителей поступил на физическое отделение МГУ, но не был принят. В этот период стал вялым, расстроенным, не знал чем заняться, на короткое время улучшились отношения с матерью и родными. Поступил слесарем на завод. Вскоре начал выпивать, имел привод в милицию за дебоширство. Через год вместе с товарищем по школе, который, так же как и он, не прошел по конкурсу в институт, начал готовиться к повторной сдаче вступительных экзаменов. Поступил в институт электронного машиностроения, где хотел учиться его товарищ. Однако, начав заниматься, не мог приспособиться к регулярности посещения лекций и необходимости заниматься многими предметами. Это раздражало и «бесило» его. Часто ссорился с товарищами по группе и преподавателями, когда ему делали замечания. На втором курсе не смог сдать во время сессии два экзамена. Стал особенно раздражительным, грубо и жестоко оскорблял родственников, быстро уставал, плохо спал по ночам, никак не мог решить, что ему делать. Сам обратился за консультацией к психиатру. Больному был рекомендован академический отпуск и лечение в психиатрической больнице.

При соматическом обследовании патологии со стороны внутренних органов не обнаружено. Неврологическое обследование знаков органического поражения центральной нервной системы не выявило. Однако отмечена значительная вегетативно-сосудистая неустойчивость. Электроэнцефалографические данные свидетельствуют о некотором снижении у больного функционального состояния корковых процессов.

Психическое состояние. При поступлении состояние изменчиво — то напряжен, раздражителен, груб, то вял, жалуется на плохое настроение, слабость и невозможность что-либо решить из-за «мысленного переживания каждого предполагаемого действия...». С врачами говорит неохотно, при этом волнуется, бледность лица сменяется багровыми пятнами, на лбу появляется испарина. Предъявляет много претензий по поводу обстановки в отделении. По просьбе больных алкоголизмом пытался на второй день пребывания в больнице во время прогулки сбегать в магазин за водкой. Свой поступок объясняет тем, что его просили и он «не мог отказать...». Вместе с тем, говорит о том, что хотелось самому себе доказать, что «еще способен на отчаянные поступки...»

О своей жизни рассказывает без видимого желания, однако замечает, что знает о том, что он «трудный» человек. Иногда ему самого себя жалко, но он не обладает «твердой точкой опоры» и «плывет в жизни по течению». Говорит, что часто бывает несправедлив по отношению к матери и другим родственникам. Он и сам мучается когда накричит на мать, но в момент гневливой вспышки ничего с собой сделать не может. Когда же «выкричится», «на душе» становится «спокойно и безразлично...». В эти периоды он — «самый кроткий и тихий человек...» Отмечает, что огорчен тем, что не может «как все» учиться в институте, просит помочь ему. При этом называет два основных болезненных



проявления своих «расшатанных нервов» — во-первых, вспышки гнева, когда становится «не управляемым» и, во-вторых, периоды перешителности в поступках и трудности переключения с одного дела на другое.

Динамика состояния во время терапии. На третий день стационарирования начато лечение элениумом в дозе до 60 мг в день, продолжавшееся в течение 10 дней. Со 2 дня терапии улучшился ночной сон, ложась в постель, начал отмечать сонливость и спокойствие «на душе». Ранее аналогичного состояния перед сном не наблюдалось. В последующие дни изменилось поведение в отделении — стал незаметным, вялым, постоянно сонливым. Отметил, что в мышцах «исчезло напряжение — постоянно хочется лежать и спать». Наряду с этим, усилилась неуверенность в поступках. Однако, если раньше это волновало больного, то теперь стал «равнодушен и безразличен...» Признаков повышенной раздражительности и гневливости не отмечалось. Это позволило проводить психотерапевтические беседы и аутогенную тренировку.

К 9—10 дням лечения элениумом явления вялости, дневной сонливости и мышечной слабости усилились. Одновременно появилось пошатывание при ходьбе. В связи с этим стал резко отрицательно относиться к лечению, перестал принимать элениум, вновь начал «в знак протеста» нарушать распорядок отделения, при этом появилась грубость и вспыльчивость при обращении с врачами. Вследствие этого исчезли наметившиеся психотерапевтические контакты. Через два дня после отмены элениума вновь стал злобный, напряженный, плохо спал по ночам, конфликтовал с персоналом. В связи с этим был назначен седуксен в дозе до 15 мг в день, который больной принимал в течение 60 дней.

К 5 дню лечения стал заметно спокойнее, менее напряженным и вспыльчивым, улучшился ночной сон, вновь появилась возможность проведения психотерапии, с 8 дня начал посещать групповые занятия по аутогенной тренировке. Это изменение состояния не сопровождалось, в отличие от лечения элениумом, вялостью и сонливостью. При продолжении терапии седуксеном полученные уже в первые дни лечения сдвиги в состоянии стали стабильными. Больной был бодрым, активным, отмечал, что меньше времени стал «копаться в себе». Наряду с этим появилась «внутренняя уравновешенность», при встречах с матерью, во время пробных отпусков домой не отмечалось повышенной раздражительности и гневливости. Однако попытки на 30—35 дни лечения постепенной отмены седуксена вновь привели к ухудшению состояния. С целью закрепления получаемых во время приема седуксена результатов в дальнейшем, наряду с седуксеном, назначен инсулин в гипогликемических дозах.

В результате проведенного курса терапии больной был выписан в хорошем состоянии. При этом заявлял, что никогда ранее не чувствовал себя таким уравновешенным и работоспособным. Продолжил занятия в институте, успешно сдал очередную сессию, к психиатрам в этот период не обращался, никаких лекарств не принимал. Спустя восемь месяцев после выписки поссорился с преподавателем, вызываясь вел себя на студенческом собрании, был отчислен из института, поступил на работу на завод, начал злоупотреблять алкоголем.



В рассмотренном наблюдении перед назначением транквилизаторов статус больного определялся полиморфными психопатическими расстройствами с преобладанием симптоматики, характерной, как для возбудимых психопатов, так и для психастеников и неустойчивых. Сложность статуса дополнялась наличием элементов эмоциональной лабильности, субдепрессии, характерной для циклотимии, вегетативными дисфункциями.

Непосредственной причиной формирования сложной психопатологической картины, предшествовавшей назначению транквилизаторов, явилась психогения (не сдал экзамены), однако она фактически не определяла переживания больного, хотя и играла непосредственную роль в декомпенсации состояния.

Анализируя течение заболевания, не трудно убедиться, что оно началось, по-видимому, в самом раннем детском возрасте. Причем, в его происхождении определенная роль, безусловно, принадлежит генетической предрасположенности, доказательством чего служат выраженные психопатические черты характера у отца и братьев, а также, по-видимому, и внутриутробным нарушениям, полученным во время токсикоза в период беременности у матери. На протяжении всей жизни видно переплетение различных психопатических проявлений характера, в первую очередь, повышенной возбудимости, сочетавшейся с волевой слабостью и инфантильностью, определявшими разбросанность и, в известной мере, неустойчивость интересов больного, а также некоторые антисоциальные наклонности. Период полового созревания несколько видоизменил характер больного, дополнив его психастеническими чертами, что, наряду с усложнением психопатологической структуры, можно думать, способствовало снижению возбудимости и социальной адаптации.

С учетом динамического подхода к оценке состояния, предшествовавшего терапии транквилизаторами, его представляется возможным рассматривать как декомпенсацию психопатии. При этом особенности течения и проявления заболевания не позволяют отнести его к общеизвестным формам психопатии. Это оправдывает диагностическую оценку состояния, как психопатии с полиморфными психопатологическими расстройствами.

Непосредственное терапевтическое действие элениума и седуксена в полной мере подтверждает описанные общие



закономерности их действия. При назначении обоих препаратов наблюдался определенный терапевтический сдвиг в виде снижения эмоциональной возбудимости, уменьшения психастенических расстройств, нормализации почного сна, что и определяло в рассматриваемом случае транквилизирующий эффект. Однако при лечении эленпумом, наряду с этим, проявились характерные для этого препарата психоседативный компонент транквилизирующего эффекта, а также побочные действия в виде миорелаксации и атаксии. Это не только отодвинуло непосредственный терапевтический эффект на «второй план», но и вызвало ухудшение состояния больного в связи с возникшим негативным отношением к лечению. В процессе лечения седуксеном указанные побочные эффекты не отмечались.

Под действием транквилизаторов уже в первые дни лечения значительно возросли возможности психотерапевтического воздействия на больного. Попытки прекращения терапии транквилизаторами на фоне уже достигнутого эффекта вызывали возврат к исходному состоянию, что указывает, с одной стороны, на непосредственное нормализующее влияние транквилизаторов на психопатические расстройства, с другой — на временный, симптоматический, в известной мере «заместительный» характер их действия. С целью «углубления» терапевтического эффекта была предпринята попытка добавления к седуксену инсулина, применявшегося в гипогликемических дозах. Это способствовало повышению стойкости действия транквилизаторов. В результате удалось полностью купировать симптоматику декомпенсации психопатического состояния. Однако, при условии отсутствия «поддерживающей» медикаментозной терапии и рациональных социальных взаимоотношений, у больного вновь, спустя восемь месяцев после выписки из больницы, возникла декомпенсация психопатических расстройств.

В приведенном наблюдении, как и у всех больных психопатиями, терапия транквилизаторами способствовала снижению эмоционально-аффективной насыщенности психопатических расстройств. При этом, наряду с общим транквилизирующим влиянием, обнаруживалась и элективная тропность различных препаратов к психопатологическим нарушениям, в основном совпадающая с их действием при неврозах и патологических развитиях личности.

Эффективность препаратов с транквилизирующим дей-



ствием проявлялась, по сравнению с другими формами и вариантами психопатических состояний, наиболее наглядно при возбудимых психопатиях. В этих случаях преимуществами обладали транквилизаторы с наличием, наряду с успокаивающим и снижающим аффективную окраску переживаний действием, седативным влиянием. «Набор» предпочтительных препаратов при возбудимых психопатиях оказался фактически таким же, как и при гиперстенических неврастенических расстройствах, рассмотренных в рамках невротических состояний. Однако для достижения терапевтического эффекта дозировки транквилизаторов требовались, как правило, значительно больше. В процессе терапии хлордиазепоксидом, нитразепамом, оксазепамом и другими препаратами удавалось уменьшать, как и в приведенном наблюдении, характерную для больных эмоциональную напряженность, несдержанность, гневливость, бурные аффективные разряды. Результатом этого обычно являлось ослабление приступов возбуждения, а при постоянном приеме транквилизаторов — их урежение и снижение эмоциональной выразительности. Благодаря этому у возбудимых психопатов уменьшалась конфликтность с окружающими и появлялась возможность, наряду с психотерапией (которую психотропные препараты облегчали и в этом случае), для адаптации и социальной компенсации больных.

При тормозимых психопатиях закономерности выбора психотропных препаратов определялись ведущим синдромом. В зависимости от этого проявлялась элективность психотропного влияния соответственно тех же препаратов и их комбинаций, которые обладают наибольшей «тропностью» к реактивно-депрессивным, астеническим и психастеническим невротическим расстройствам. В процессе терапии у этой группы больных удавалось достигать редукции выраженных эмоционально-аффективных реакций на имеющиеся психопатические расстройства. Результатом этого являлось снижение интенсивности тревожно-напряженного и субдепрессивного настроения, появление уверенности в себе, снижение физической вялости и полиморфных психастенических расстройств. В случае подбора индивидуально-адекватных дозировок препаратов и при длительном (многомесячном) проведении терапевтического курса уменьшалась частота декомпенсаций состояния.

Это, в свою очередь, давало основание для улучшения



социальной адаптации больных. Так же как и при лечении остальных групп и вариантов «пограничных» состояний, при проведении психофармакотерапии тормозимых психопатов эффективность была выше при сочетании назначения психотропных препаратов и психотерапевтическом воздействии.

Тактика применения транквилизирующих средств для лечения лиц с истерической психопатией в принципе основывалась на выявленной эффективности действия препаратов при остальных истерических состояниях. Общие результаты, как непосредственного, так и отдаленного действия терапии в этих случаях обычно значительно уступали эффективности препаратов при истерических невротических расстройствах. Однако в процессе терапии наиболее мощными транквилизаторами и «поведенческими» нейролептиками удавалось добиваться общей аффективно-волевой уравновешенности больных. Это влекло за собой уменьшение свойственной им эмоционально яркой театральности, неестественности, ситуационных вымыслов, фантазий и т. д. Длительное применение транквилизаторов, наряду с психотерапией и социальными мероприятиями, и в этих случаях значительно облегчало течение психопатии и способствовало компенсации патологических черт характера. При лечении ряда больных этой группы мы отмечали наступление, вследствие психолептического действия, в известной мере парадоксального терапевтического эффекта. Он заключался в том, что больные с выраженными истерическими чертами характера, отмечая в процессе терапии «эмоциональную скованность», субъективно тяжело переживали свое состояние. У ряда из них отмечалось не свойственное им ранее плохое настроение, уменьшение яркости представлений и «вообще интереса к жизни». Это являлось основанием для категорического отказа больных от приема препаратов.

Лечение больных с паранойяльным синдромом является одной из наиболее сложных задач современной психофармакотерапии независимо от его нозологического включения (А. Г. Амбрумова, 1969; А. Б. Смулевич и М. Г. Щирна, 1972 и др.). Это объясняется, по-видимому, тесной связью, «срастанием» паранойяльных идей со структурой всей психической деятельности. В полной мере эти сложности проявляются при лечении паранойяльной психопатии. В отличие от всех других «пограничных» состояний,



при этой форме психопатии нами не наблюдалось терапевтических сдвигов в состоянии при назначении различных транквилизаторов, за исключением диазепамы. Только в результате упорной терапии большими дозами этого препарата, а также его комбинаций с нейролептическими препаратами (галоперидол, трифтазин) удавалось уменьшать аффективную захваченность больных паранойяльной идеей и несколько нормализовать их поведение. Исчезновение в этих случаях элективной «тропности» действия транквилизаторов и возможность большего терапевтического успеха при назначении нейролептиков, с позиции клинической психофармакологии, указывает на близость паранойяльной психопатии к выражению психотического, а не невротического «уровня» психопатологических проявлений.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при различных вариантах психопатических расстройств в процессе терапии транквилизаторами в первую очередь снижается эмоциональная напряженность и «острота» состояния декомпенсации. Способствуя снятию декомпенсации, транквилизирующие препараты возвращают больного к «фону», который не перестает быть психопатическим. И только длительное применение медикаментозной терапии, сочетание психотерапии и социальных мероприятий может способствовать адаптации психопатической личности и устойчивой компенсации патохарактерологических черт.

#### ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ ПРИ ТЕРАПИИ НЕВРОЗОПОДОБНЫХ И ПСИХОПАТОПОДОБНЫХ (ПСЕВДОНЕВРОТИЧЕСКИХ, ПСЕВДОПСИХОПАТИЧЕСКИХ) РАССТРОЙСТВ

Из числа всех больных, изучавшихся в процессе терапии транквилизаторами, наибольшее число было с неврозоподобными или психопатоподобными расстройствами при различных соматических и психических (шизофрения) заболеваниях. Условно они объединены, как следует из таблицы 6, в три диагностические группы: при соматогениях и органическом поражении центральной нервной системы — 67 больных (I группа); при резидуальных явлениях травматического и инфекционного (интоксикационного) поражения центральной нервной системы — 51 больной (III группа); при вялотекущей шизофрении



и других ее формах в период ремиссии — 32 больных (V группа). Условием рассмотрения действия транквилизаторов во всех этих случаях являлось понимание того, что неврозоподобные и психопатоподобные (псевдоневротические, псевдопсихопатические) расстройства могут наблюдаться в виде этапа течения, синдрома или симптома при психических и различных соматических заболеваниях. Их возникновение у всех обсуждаемых в этом разделе больных связывалось не только с конституциональными и психотравмирующими факторами, как при остальных «пограничных» состояниях, но и с другими непосредственно действующими причинами. К их числу относились закономерности течения шизофренического процесса (V диагностическая группа) и других психических заболеваний, которые видоизменяли психическую деятельность более грубо и глубоко, чем проявления патологии невротической структуры. Тем самым неврозоподобные и психопатоподобные расстройства в этих случаях являлись лишь частью (причем, не основной) сложной структуры психопатологических нарушений. Наиболее часто это, так же как и в наших наблюдениях у больных шизофренией, как известно, отмечается при так называемой неврозоподобной ее форме, соприкасающейся, но не покрывающейся простой формой (Л. М. Розенштейн, Е. К. Краснушкин и др.), эпилептоидных психопатиях, резидуальных явлениях травмы головы, сосудистых заболеваниях головного мозга и т. д.

Наблюдавшиеся неврозоподобные и психопатоподобные расстройства вне непосредственных рамок психических заболеваний могут рассматриваться в качестве симптомов (или симптомокомплексов) при инфекционном, интоксикационном, сосудистом или травматическом поражении головного мозга, различных соматических, неврологических заболеваниях (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, язвенная болезнь желудка, пневмония и др.). В их возникновении определенная роль принадлежала в ряде случаев реакции заболевшего человека на свое состояние. Печальный режим, вынужденное в связи с болезнью изменение образа жизни и целый ряд других причин, нарушающих привычную деятельность, являлись психотравмирующими обстоятельствами и, в равной мере, как и все другие, могли привести к невротическому состоянию. Однако при рассматриваемых нами неврозоподобных и психопатоподобных расстройствах имелась четко выявленная недоста-



точность (органическая или функциональная) различных органов и систем, что, вне зависимости от психогенных переживаний больного, вело к перестройке организма. Общим в клинической картине всех соматических больных являлось наличие выраженной в той или иной степени психической астенизации и ослабления различных функциональных возможностей. К. М. Быков (1944) считал, что в этих случаях под действием эмоциональных нагрузок облегчается процесс изменения трофики отдельных органов, приводящий к расстройствам гормональной регуляции, что и обуславливает появление «запальной свечи» в развитии неврозоподобных нарушений.

Нам представляется, что такое понимание неврозоподобных и психопатоподобных расстройств совпадает с точкой зрения В. В. Ковалева (1970), относящего к ним «расстройства невротического уровня реагирования («невротического регистра»), которые имеют соматогенное (в широком смысле) происхождение...»<sup>1</sup>. Под действием «запальной свечи» на ослабленном основной болезнью фоне возникают неврозоподобные и психопатоподобные нарушения. Таким образом, их отличает от истинных «пограничных» состояний наличие определяющей болезни органической (соматической, неврологической и др.) основы. Наряду с этим, у ряда больных этой группы существует своеобразная «обратная связь» — невротические расстройства (особенно протекающие хронически) в свою очередь являются одним из основных патогенетических механизмов в развитии и прогрессивности сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни, некоторых кожных заболеваний. В этих случаях, как известно (Г. Ф. Ланг, А. Л. Мясников и др.), отмечается, что невротические нарушения, помимо внешних проявлений, определяющих эмоционально-аффективные и интеллектуальные расстройства, оказывают опосредованное (прежде всего через вегетативную нервную систему) влияние на внутренние органы — ритм сердечных сокращений, частоту и глубину дыхания, деятельность пищевода, желудка, кишечника, желез внутренней секреции и т. д. В результате расстраиваются их функции и невротические расстройства способствуют возникновению и усугубляют развитие так называемых «нейрогенных» заболеваний.

<sup>1</sup> Ковалев В. В. Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1970, в. 10, с. 1519.

Оцен  
стройств  
всегда т  
на перво  
ние. Име  
чая, что  
новную б  
ность —  
явлений'.

Разно  
ривается  
определя  
рапии, дл  
каждого б  
ры состоя  
патоподоб  
ти. Терап  
жения леч  
ны при не  
ях у боль  
рении и д  
они стандар  
заболевани  
только при  
нозологиче  
и не явля  
представля  
териала по  
смаатриваем  
разие общи  
транквилиз

Основны  
подобными  
чавшихся п  
ны в табли  
ном, как ноз  
тере больны  
ления по по  
и другим по  
У больны



Оценка невротоподобных и психопатоподобных расстройств у соматически больных производилась нами всегда только синдромально. В диагностическом плане на первое место выносилось основное болезненное состояние. Именно об этом писал Ф. Ф. Детенгоф (1970), отмечая, что при постановке диагноза следует подчеркивать основную болезнь, а психопатоподобность (и невротоподобность — Ю. А.) считать лишь одним из внешних ее проявлений<sup>1</sup>.

Разноплановый характер больных, у которых рассматривается действие транквилизаторов в настоящем разделе, определяет невозможность всестороннего анализа их терапии, для чего требовался бы учет течения и проявления каждого болезненного процесса и оценка цельной структуры состояния, в которое входят невротоподобные и психопатоподобные расстройства в качестве лишь составной части. Терапевтические мероприятия (и возможности достижения лечебного эффекта) принципиально не равнозначны при невротоподобных и психопатоподобных нарушениях у больных различными формами и вариантами шизофрении и других психических заболеваниях, не являются они стандартными и при лечении различных соматических заболеваний. В связи с этим их рассмотрение возможно только при самостоятельном анализе терапии отдельных нозологических форм, что требует специального изучения и не являлось задачей настоящего исследования. Нам представлялось возможным на основании полученного материала попытаться во всех диагностических группах, рассматриваемых в настоящей главе, лишь проследить своеобразие общих закономерностей клинического действия транквилизаторов.

Основные сведения об изучавшихся больных с невротоподобными и психопатоподобными нарушениями, назначавшихся препаратах и эффективности терапии приведены в таблицах 6 и 7. Они свидетельствуют о разнообразном, как нозологическом, так и синдромологическом характере больных, а также о широком диапазоне их распределения по полу, возрасту, давности основного заболевания и другим показателям.

У больных с соматическими, в том числе сосудистыми

<sup>1</sup> Детенгоф Ф. Ф. В кн.: Клиника, патогенез и лечение нервно-психических заболеваний. М., 1970, с. 26.



и текущими неврологическими (органическими) заболеваниями (I диагностическая группа) неврозоподобные расстройства проявлялись прежде всего в виде различных астенических нарушений, тесно «вплетающихся» в клиническую картину основного болезненного процесса. Ряду изучавшихся больных (8 человек) ранее назначались нейрорепитивные препараты или антидепрессанты. Однако это, как правило, не только не способствовало терапевтическому эффекту, а, напротив — усложняло структуру астенических нарушений за счет либо собственно нейрорепитивного эффекта, либо вследствие часто отмечавшихся в этих случаях явлений непереносимости к нейрорепитивам и антидепрессантам. Наиболее часто из числа всех больных этой группы назначались хлордиазепоксид (20 человек) и диазепам (27 человек), что связано с отмеченной уже наибольшей «универсальностью» действия именно этих транквилизаторов на полиморфную невротическую симптоматику. Причем, препараты в этих случаях в подавляющем числе случаев применялись в малых и средних дозах (61 человек), а продолжительность терапевтического курса ограничивалась 2 месяцами (58 человек).

С учетом избранных критериев оценки эффекта непосредственного действия транквилизаторов больные именно первой диагностической группы дали наиболее значимый результат. Однако следует иметь в виду, что в этом случае оценивалась в основном избирательная редукция отмечавшихся неврозоподобных нарушений, что не всегда соответствовало общему терапевтическому успеху. Несмотря на сохранившиеся к моменту окончания лечения транквилизаторами более чем у двух третей больных фактически в неизменном виде психо- или соматогений, отмечавшихся и перед их назначением, у 34 (из 50) обследованных терапевтическая эффективность сохранялась более 6 месяцев. Это свидетельствует о достаточной стойкости достигнутого в этой группе лечебного действия.

Обратное развитие в процессе лечения транквилизаторами выраженности неврозоподобных и психопатоподобных расстройств, изученное при помощи многовекторного анализа, представлено в табл. 15—18 и в схематическом виде на рис. 21—24. Здесь же для сравнения приводятся данные о терапевтическом действии транквилизаторов у больных шизофренией и другими психозами при выраженном психотическом состоянии.

Таблица 15  
Сопоставление частоты и выраженности основных показателей клинической активности транквилизаторов в процессе терапии 67 больных (100%) с неврозоподобными и психопатоподобными состояниями при соматогениях (I диагностическая группа)



Т а б л и ц а 15

Сопоставление частоты и выраженности основных показателей клинической активности транквилизаторов в процессе терапии 67 больных (100%) с невротоподобными и психопатоподобными состояниями при соматогениях (I диагностическая группа)

Основ- ные по- казате- ли кли- ничес- кой ак- тивнос- ти	Частота рас- стройства до лечения	Степень выраженнос- ти в баллах (средняя величина)			Редукция расст- ройств относи- тельно исходного состояния	Достоверность различий сред- них величин „до—после“	Абсолютная разница сред- них величин „до—после“	Относительный „вклад“ каждого показателя в групповой сдвиг состояния „до—после“	Ранговая пред- почтитель- ность показате- лей действия транквилиза- торов
		до ле- чения	10 день тера- пии	после лече- ния					
I	64 (95%)	1,5	0,63	0,22	1—0,4—0,1	>0,99	1,28	18,2%	1—ое
II	43 (65%)	1,1	0,66	0,48	1—0,6—0,4	>0,99	0,62	8,8%	7—8
III	57 (85%)	1,6	1,3	0,85	1—0,8—0,5	>0,99	0,75	10,6%	6
IV	54 (80%)	1,3	0,98	0,73	1—0,8—0,5	>0,98	0,40	5,7%	9—10
V	42 (63%)	0,92	0,55	0,27	1—0,6—0,3	>0,99	0,65	9,2%	6—7
VI	19 (28%)	0,39	0,31	0,04	1—0,8—0,1	>0,99	0,35	5%	9—10
VII	40 (60%)	0,85	0,67	0,31	1—0,8—0,4	>0,99	0,57	8,2%	7—8
VIII	5 (7%)	0,12	0,09	0,03	1—0,8—0,2	Признак достов. не изменился	0,09	1,3%	12
IX	60 (90%)	1,6	1,0	0,73	1—0,6—0,5	>0,99	0,85	12,3%	4—5
X	55 (82%)	1,2	0,73	0,34	1—0,6—0,3	>0,99	0,86	12,2%	4—5
XI	17 (25%)	0,33	0,21	0,04	1—0,6—0,1	>0,99	0,29	4,0%	10—11
XII	18 (27%)	0,40	0,19	0,07	1—0,5—0,2	>0,99	0,33	4,6%	9—10
XIII	22 (33%)		0,33	0,18	1—0,5	>0,99	Сумма: 7,06	Сумма: 100%	
XIV	9 (13%)		0,15	0,12	1—0,8	Признак достов. не изменился			
XV	25 (37%)		0,49	0,39	1—0,8	Признак достов. не изменился			



Таблица 16

Сопоставление частоты и выраженности основных показателей клинической активности транквилизаторов в процессе терапии 51 больного (100%) с неврозоподобными и психопатоподобными расстройствами при резидуальных явлениях органического поражения ЦНС (III диагностическая группа)

Основные показатели клинической активности	Частота расстройств до лечения	Степень выраженности в баллах (средняя величина)			Редукция расстройств относительно исходного состояния	Достоверность различия средних величин „до—после“	Абсолютная разница средних величин „до—после“	Относительный „вклад“ каждого показателя в групповой сдвиг состояния „до—после“	Ранговая предпочтительность показателей действия транквилизаторов
		до лечения	10 день терапии	после лечения					
I	49 (98%)	1,7	0,76	0,24	1—0,4—0,1	>0,99	1,46	16,8%	1
II	39 (78%)	1,5	0,82	0,66	1—0,7—0,4	>0,99	0,84	9,7%	6
III	45 (90%)	1,9	1,5	0,80	1—0,8—0,4	>0,99	1,10	12,7%	4
IV	32 (64%)	1,2	0,92	0,63	1—0,8—0,5	>0,99	0,57	6,6%	8—9
V	39 (78%)	1,1	0,75	0,31	1—0,7—0,3	>0,99	0,79	9,1%	6—7
VI	17 (34%)	0,49	0,29	0,14	1—0,6—0,3	>0,99	0,35	4,0%	11—10
VII	33 (66%)	1,1	0,84	0,31	1—0,8—0,3	>0,99	0,79	9,1%	6—7
VIII	12 (24%)	0,33	0,16	0,02	1—0,5—0,06	>0,99	0,31	3,6%	10—11
IX	50 (100%)	2,0	1,3	0,86	1—0,6—0,4	>0,99	1,14	13,1%	3—4
X	36 (72%)	1,0	0,92	0,33	1—0,9—0,3	>0,99	0,67	7,7%	7—8
XI	19 (38%)	0,49	0,14	0,04	1—0,3—0,1	>0,99	0,45	5,2%	9—10
XII	12 (24%)	0,31	0,18	0,1	1—0,6—0,03	>0,99	0,21	2,4%	11—12
XIII	17 (34%)		0,35	0,16	1—0,5	>0,99	Сумма: 8,68	Сумма: 100%	
XIV	9 (18%)		0,2	0,08	1—0,04	Признак достоверно не изменился			
XV	28 (56%)		0,57	0,41					



Сопоставление частоты и выраженности основных показателей клинической активности транквилизаторов в процессе терапии 32 больных (100%) шизофренией с псевдоневрозическими и псевдопсихопатическими расстройствами (V диагностическая группа)

Основные показатели клинической активности	Частота расстройств до лечения	Степень выраженности в баллах (средняя величина)			Редукция расстройств относительно исходного состояния	Достоверность различия средних величин „до—после“	Абсолютная разница средних величин „до—после“	Относительный „вклад“ каждого показателя в групповой сдвиг состояния „до—после“	Ранговая предпочтительность показателей действия транквилизаторов
		до лечения	10 день терапии	после лечения					
I	26 (81%)	1,1	0,69	0,4	1—0,6—0,4	$>0,99$	0,7	14,3%	1
II	18 (56%)	1,2	0,81	0,63	1—0,7—0,5	$>0,99$	0,57	11,6%	3—4
III	22 (72%)	1,2	1,2	0,88	1—1,0—0,7	$>0,99$	0,32	6,5%	7—8
IV	18 (56%)	0,97	0,94	0,69	1—1,0—0,7	$>0,99$	0,28	5,7%	8—9
V	24 (75%)	1,2	0,94	0,53	1—0,8—0,4	$>0,99$	0,67	13,7%	1—2
VI	13 (41%)	0,9	0,63	0,50	1—0,7—0,4	0,97—0,98	0,40	8,2%	6—7
VII	18 (75%)	1,2	0,94	0,59	1—0,8—0,4	0,97—0,98	0,61	12,5%	2—3
VIII	0								
IX	23 (72%)	1,0	0,75	0,56	1—0,8—0,6	0,97—0,98	0,44	9%	5—6
X	21 (67%)	0,90	0,63	0,25	1—0,7—0,3	0,97—0,98	0,65	13,4%	1—2
XI	9 (28%)	0,34	0,19	0,09	1—0,6—0,3	$\geq 0,99$	0,25	5,1%	8—9
XII	0								
XIII	6 (19%)		0,19	0,19	1,0—1,0	Нет изменений	Сумма: 4,89	Сумма: 100%	
XIV	0								
XV	13 (41%)		0,63	0,38	1—0,6	0,97—0,98			



Сопоставление частоты и выраженности основных показателей клинической активности транквилизаторов в процессе терапии 34 больных (100%) с психотическими состояниями (IV диагностическая группа)

Основные показатели клинической активности	Частота расстройств до лечения	Степень выраженности в баллах (средняя величина)			Редукция расстройств относительно исходного состояния	Достоверность различия средних величин „до—после“	Абсолютная разница средних величин „до—после“	Относительный „вклад“ каждого показателя в групповой сдвиг состояния „до—после“	Ранговая предпочтительность показателей действия транквилизаторов
		до лечения	10 день терапии	после лечения					
I	27 (80%)	1,3	0,74	0,35	1—0,6—0,3	>0,99	0,95	21,7%	1
II	17 (50%)	0,97	0,82	0,53	1—0,8—0,5	>0,99	0,44	10%	7—8
III	30 (88%)	1,2	1,0	0,56	1—0,9—0,5	>0,99	0,64	14,6%	4—5
IV	16 (46%)	0,88	0,76	0,62	1—0,9—0,7	Признак дост. не изменился			
V	23 (68%)	0,97	0,85	0,76	1—0,9—0,5	>0,99	0,21	4,8%	10—11
VI	3 (8,8%)					Признак практически отсутствует			
VII	14 (41%)	1,1	0,7	0,35	1—0,6—0,3	>0,99	0,75	17,2%	3—4
VIII	4 (11,7%)	0,29	0,18	0,03		Признак дост. не изменился			
IX	22 (65%)	1,0	0,68	0,53	1—0,7—0,5	0,95—0,99	0,47	11%	7
X	22 (65%)	1,0	0,68	0,41	1—0,7—0,4	>0,99	0,59	13,4%	5—6
XI	8 (24%)	0,35	0,29	0,03	1—0,8—0,09	>0,99	0,32	7,3%	9
XII	3 (8,8%)					Признак практически отсутствует			
XIII	7 (21%)		0,26	0,26		Признак достов. не изменился	Сумма: 4,37	Сумма: 100%	
XIV	0								
XV	13		0,59	0,65		Признак дост. не изменился			



Динамика состояния больных с неврозоподобными и психопатоподобными расстройствами в процессе терапии транквилизаторами.

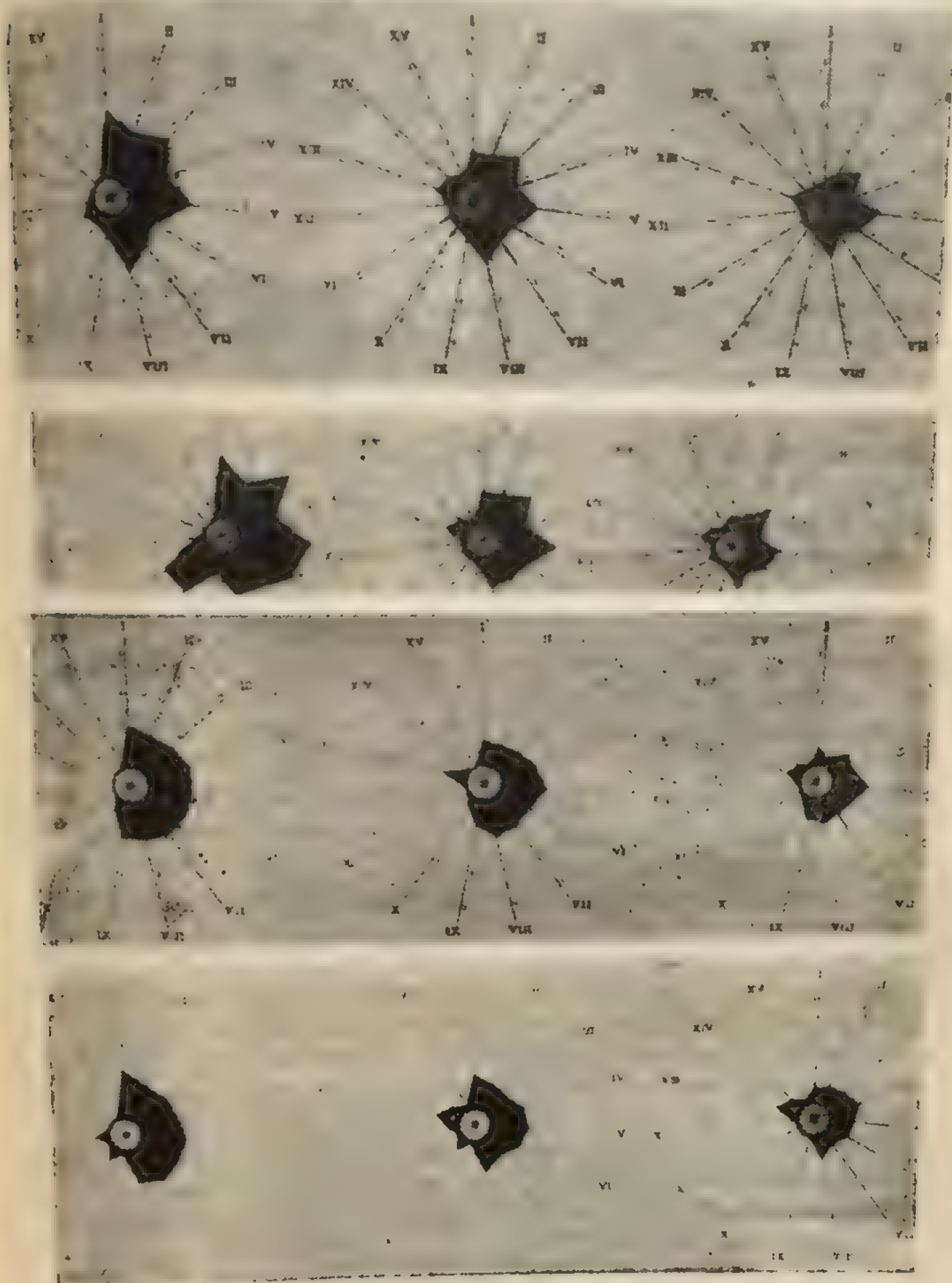


Рис. 21 — неврозоподобные и психопатоподобные состояния и развития при соматогениях и текущих заболеваниях ЦНС; рис. 22 — при резидуальных явлениях органического поражения ЦНС; рис. 23 — у больных шизофренией; рис. 24 — у больных с психотическими состояниями.



Из сопоставления степеней выраженности психопатологических расстройств до начала лечения видно, что в «исходном фоне» больных первой диагностической группы выраженность большинства неврозоподобных нарушений была ниже, чем при других формах рассмотренных «пограничных» состояний. Наряду с этим, она превышала степень псевдоневротических расстройств у больных шизофренией. Это указывает на снижение интенсивности у изученных больных психических нарушений невротической структуры от «пограничных» состояний, через неврозоподобные (при соматогениях и резидуальных явлениях органического поражения центральной нервной системы), к псевдоневротическим и псевдопсихопатическим расстройствам у больных шизофренией. В процессе терапии больных первой диагностической группы наблюдался регресс всех изучавшихся клинических показателей психотропного эффекта транквилизаторов. При этом, в первую очередь снижалась, как и в других случаях, интенсивность эмоциональной возбудимости и аффективной насыщенности неврозоподобных расстройств и вегетативных дисфункций. Степень редукции этих нарушений, однако, была значительно ниже, чем у больных невротами, хотя и превышала обратное развитие этой же симптоматики у больных шизофренией. Это, в известной мере, является показателем уменьшения эффективности терапии транквилизаторами в том же направлении, что и снижение степени интенсивности невротических расстройств: от невротозов — к неврозоподобным и психопатоподобным состояниям при шизофрении. Такой параллелизм лишний раз указывает на специфическую «тропность» транквилизаторов к патологическим нарушениям невротической структуры.

В сравнении с первой диагностической группой, больные с резидуальными явлениями органического поражения центральной нервной системы травматического и инфекционного (интоксикационного) характера отличались чрезвычайным полиморфизмом неврозоподобных и психопатоподобных нарушений, хотя неврастенческие расстройства и выраженные в той или иной степени вегетативные дисфункции фактически отмечались в каждом случае. При этом вегетативные нарушения именно в этой группе больных встречались наиболее часто и в среднем «исходном фоне» достигали наибольшей степени выраженности. В клиническом выражении вегетативных дисфункций у



больных с остаточными явлениями органического поражения центральной нервной системы часто отмечались пароксизмальные расстройства. Неврозоподобные нарушения в этих случаях, как правило, входили в сложную структуру психорганических нарушений. Их выраженность и прогрессивность часто зависели от динамики основного болезненного процесса. Вместе с тем, под непосредственным влиянием транквилизаторов, изучавшиеся симптомы невротической структуры подвергались в процессе терапии определенному регрессу.

Как и в других случаях, наиболее показательной при этом была обратная динамика эмоционально-аффективной насыщенности неврозоподобных переживаний больных и вегетативных нарушений. Она отмечалась наиболее часто при терапии транквилизаторами производными бензодиазепина, которые в связи с этим получало подавляющее большинство больных (42 человека из 51). Дозировки препаратов, способы их введения и продолжительность терапии практически не отличались от применявшихся для лечения больных при соматически обусловленных неврозоподобных расстройствах. Хотя в табл. 16 приведены результаты терапии больных третьей диагностической группы и указана устойчивость достигнутого результата, нам не представляется возможной, как и в случае с соматогенными неврозоподобными расстройствами, их клиническая интерпретация. Это связано с уже указанными принципиальными подходами к оценке рассматриваемых состояний (прежде всего с необходимостью прослеживания влияния транквилизаторов на закономерности различных заболеваний, лишь условно объединенных в этой диагностической группе). Такое исследование, представляющее самостоятельную задачу, не являлось предметом настоящей работы.

Больные вялотекущей шизофренией (32 человека) характеризовались на всем протяжении заболевания до момента проводившегося в рамках настоящего исследования курса терапии транквилизаторами так называемым неврозоподобным, «непсихотическим» течением шизофренического процесса. При этом отмечалось вялопрогрессирующее нарастание специфических для больных шизофренией эмоционально-волевых изменений. Обострение заболевания сопровождалось обычно псевдоневротическими или псевдопсихопатическими нарушениями.



Особенностью терапии больных вялотекущей шизофренией являлось применение средних и больших доз препаратов. Непосредственный терапевтический успех в этих случаях уступал результатам лечения в других диагностических группах (у 11 больных он был незначительным, а у 11 других — вообще не отмечался), а его устойчивость ограничивалась непродолжительным сроком. Близкие результаты терапии были получены при назначении транквилизаторов больным другими формами и вариантами шизофрении при отсутствии выраженных «продуктивных» психопатологических расстройств. Это указывает на иную структуру близких по внешнему выражению к «пограничным» состояниям псевдоневротических и псевдопсихопатических нарушений у больных шизофренией и подтверждает преимущественную направленность действия транквилизаторов на психопатологические расстройства невротической структуры.

Многовекторный анализ динамики выраженности псевдоневротической симптоматики у больных шизофренией в процессе терапии указывает на то, что, наряду с незначительным уменьшением всех психопатологических расстройств, сохраняется тенденция в опережающем регрессе эмоционально-аффективной насыщенности переживаний и вегетативных расстройств. Таким образом, и в этих случаях подтверждаются выявленные общие закономерности клинического действия транквилизаторов.

Проведенное изучение клинического действия транквилизаторов у больных с невротоподобными и психопатоподобными расстройствами показывает, что они могут явиться важным звеном в их медикаментозном лечении. При этом назначение транквилизаторов изменяет состояние больных, так же как и при других «пограничных» состояниях, прежде всего за счет снижения эмоциональной насыщенности и аффективной напряженности невротоподобных расстройств. Это в значительной мере адаптирует больных к соматическому заболеванию. Анализ действия транквилизаторов с помощью многовекторного исследования свидетельствует о том, что в разных нозологических группах по существу повторяется их элективное симптоматическое действие, описанное при терапии основных форм «пограничных» состояний.



## ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ТЕРАПИИ ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ

Наблюдавшиеся в процессе терапии транквилизаторами осложнения и побочные действия нам представляется возможным в схематическом виде рассмотреть, с учетом принятых в соматической медицине представлений о различных видах лекарственной болезни, в трех группах явлений, связанных со следующими факторами:

а) особенностями фармакодинамики и индивидуальной чувствительности к препарату;

б) второстепенным (для рассматриваемого в качестве основного) клиническим эффектом, применяемым в других областях медицины в качестве основного;

в) привыканием к препарату.

Из числа всех 278 больных, наблюдавшихся при сравнительном изучении транквилизаторов, побочные явления и осложнения, которые условно можно было отнести к первой группе, отмечались у 11 человек. При этом у 4 больных наблюдались явления диспепсии нетоксического типа, которые были связаны с приемом хлордиазепоксида (3 наблюдения) и мепробамата (1 наблюдение). Они были незначительны и быстро исчезли после отмены терапии. У 3 больных при приеме производных бензодиазепина (хлордиазепоксид) и у 1 больного при приеме триоксазина отмечены аллергические высыпания преимущественно в верхней половине туловища и в области мелких суставов. У 4 больных прием транквилизаторов сопровождался парадоксальным психотропным эффектом, не нашедшим еще отражения в литературе, в связи с чем его описание требует особого внимания. Характер парадоксального действия транквилизаторов виден в следующем наблюдении.

Наблюдение 12. Больная У., 48 лет.

В анамнезе — частые гриппозные состояния, закрытая травма головы с кратковременной потерей сознания. Отличалась гиперстеническими чертами характера. В возрасте 39 лет в период климакса появилась повышенная раздражительность, утомляемость, плохой ночной сон. Неоднократно предпринимала попытки приема успокаивающих микстур и снотворных препаратов. Обратила внимание на полное отсутствие их лечебного эффекта. Напротив, эпизодический прием некоторых из них (бромистых препаратов) вызывал, по выражению больной, «взвинченность и постоянную внутреннюю напряженность». Прекращение приема этих препаратов обычно улучшало состояние, способствуя лучше-



му наступлению ночного сна и снятию «напряженного» состояния. Несколько раз пыталась принимать элениум. Однако вскоре после приема 10—15 мг препарата начинала испытывать возбужденность, появлялось обычно отсутствующее и трудно объяснимое тревожное ожидание какой-то неприятности, усиливалась раздражительность. В связи с этим отказалась от приема транквилизаторов.

При обследовании была выявлена микроорганическая неврологическая симптоматика, свидетельствующая о наличии резидуальных явлений органического поражения ЦНС. Психическое состояние характеризовалось полиморфными невыраженными неврозоподобными расстройствами, динамика которых находилась в непосредственной связи с климактерической перестройкой организма.

Назначение мепробамата, а затем и седуксена (так же как и назначавшиеся в прошлом бромистые препараты и элениум) способствовало усилению прежде всего гиперстенических расстройств, появлению почти постоянной внутренней напряженности, ухудшению ночного сна. Отмена препаратов приводила к быстрому возвращению состояния к исходному «фону». В последующем больная категорически отказывалась от приема транквилизаторов и других психотропных препаратов.

Как и в приведенном наблюдении, у остальных 3 больных под действием транквилизаторов наблюдалось противоположное ожидаемому транквилизирующему эффекту в известной мере психоаналептическое действие. У всех этих больных уже после первых приемов транквилизаторов отмечалось усиление невротических расстройств, в первую очередь тревожного настроения, а иногда и страха, симптоматики раздражительной слабости и т. д. Важно отметить, что у 2 больных этой группы, принимавших в прошлом или в последующем другие транквилизаторы или различные седативные средства, так же как и в приведенном наблюдении, отмечался парадоксальный эффект.

Общих психопатологических расстройств, которые могли бы объяснить парадоксальное действие транквилизаторов у изучавшихся больных, выявить не удалось. Однако у них имелась в той или иной степени выраженная резидуальная органическая симптоматика. У родителей двух больных также отмечалось парадоксальное действие снотворных препаратов. Эти наблюдения позволяют предполагать, что парадоксальное действие транквилизаторов объясняется органически измененной «почвой» или генетической предрасположенностью. В литературе имеются указания на парадоксальное влияние психостимуляторов — фенамина у 10—15% людей (М. Я. Серейский, 1943; В. В. Закусов, 1953) и сиднокарба (наши наблюде-

ния, про  
гими соа  
препарат  
ствия ле  
визатор  
и требуе  
том числ

К чи  
транкви  
смаатрива  
лизирующ  
тер и час  
смотрен.

Учит  
лаксации  
связей, н  
жению ф  
в качеств  
визатор  
этом учи  
хорошим  
зей. Стри  
но 1,0—3  
шалась м  
должения  
тивности  
действия  
тельное

Треть  
блюдавш  
в связи с  
торах ди  
растия к

Из чи  
мы отмет  
ние. Пр  
истинн  
психич  
Осо  
лизатор

Наб  
Ана  
ностью, и



ния, проведенные совместно с М. Д. Машковским и другими соавторами, 1971), а также других психотропных препаратов. По-видимому, проблема парадоксального действия лекарственных средств относится не только к транквилизаторам, но и ко всем медикаментозным препаратам и требует дальнейшего изучения и общепсихологического, в том числе и психофармакогенетического обоснования.

К числу осложнений и побочных действий терапии транквилизаторами, связанных с второстепенным (для рассматривания в качестве основного психотропного транквилизирующего) действием, относится миорелаксация, характер и частота выраженности которой были уже ранее рассмотрены.

Учитывая известный механизм возникновения миорелаксации, связанный с блокированием полисинаптических связей, нами, совместно с В. Н. Прокудиным, по предложению фармакологов Ю. И. Вихляева и Т. А. Клыгуль в качестве корректора миорелаксирующего действия транквилизаторов был применен азотнокислый стрихнин. При этом учитывалось, что в эксперименте стрихнин является хорошим антагонистом блокаторов полисинаптических связей. Стрихнин применялся в виде 0,1% раствора подкожно 1,0—3,0 в день. Под его влиянием, как правило, уменьшалась мышечная слабость, что давало возможность продолжения терапии транквилизаторами. Из-за малой эффективности стрихнина как корректора миорелаксирующего действия транквилизаторов при приеме внутрь, его длительное курсовое применение нами не проводилось.

Третья группа осложнений и побочных действий, наблюдавшихся в процессе терапии, имеет особое значение в связи с отмеченной в обзоре литературы о транквилизаторах дискутабельностью вопросов привыкания и пристрастия к отдельным препаратам.

Из числа подвергнутых анализу больных в 15 случаях мы отметили так называемое психологическое привыкание. При этом ни в одном случае нами не наблюдалось истинного наркоманического пристрастия с явлениями психической и физической зависимости.

Особенности психологического привыкания к транквилизаторам видны в следующем наблюдении.

Наблюдение 13. Больная К., 62 лет.

Анамнез. В течение всей жизни отличалась неуверенностью, нерешительностью, всегда сомневалась в правильности



выполненной работы. Из-за этих особенностей характера после окончания института отказалась от лечебной работы. На протяжении многих лет была научным сотрудником института.

В 1965 году умер муж больной, почти одновременно у врачей возникло подозрение о развитии у нее злокачественной опухоли грудной железы (в последующем этот диагноз не подтвердился). Появилось постоянное тоскливое настроение, временами возникало отчаяние, страх одиночества и смерти. Стала плохо спать по ночам. В течение двух недель принимала мепробамат в дозе до 1200 мг в день. Никакого терапевтического эффекта не отмечалось. Вскоре возникли резкие боли в области сердца и с подозрением на инфаркт миокарда, была стационарирована в терапевтическое отделение. При обследовании этот диагноз не подтвердился и через несколько дней была выписана.

В больнице была осмотрена психиатром. По его рекомендации начала принимать элениум в дозе 30 мг в день. В первые же дни приема элениума появилось «внутреннее успокоение», почувствовалась возможность реальной жизненной оценки». В этот период в больнице психиатром проводилась рациональная психотерапия. Выписавшись, отмечала значительное улучшение состояния, смогла вернуться на работу, которую решила после смерти мужа бросить. Все это время регулярно принимала элениум. Верила в то, что только благодаря этому лекарству она вновь «оживла», «смогла найти в себе силы для жизни». Рассказывала всем родным и знакомым о целебном действии элениума, приобрела большое количество препарата. Регулярно, не пропуская ни одного дня, так же как и в больнице, принимала по 1 таблетке элениума 3 раза в день (30 мг). Относилась к препарату как к «живительной силе», всегда имела его в сумочке, чтобы не пропустить очередной прием. Неоднократно обращалась к различным специалистам по поводу подозрений на злокачественную опухоль груди. Одновременно спрашивала у врачей о целесообразности длительного приема элениума. Всегда получала совет продолжать его прием. Постепенно решила для себя, что без элениума она не сможет существовать.

Будучи врачом, изучила соответствующую литературу и убедилась, что элениум не является токсическим веществом. Никому не говоря, систематически в течение более 6 лет принимала в той же дозе элениум. При этом отмечала, что в тех редких случаях, когда она по какой-либо причине пропускала прием очередной таблетки, у нее усиливалась раздражительность, все время думала о том, что на нее вновь нападет «хандра», становилась беспокойной, однако сразу же успокаивалась, приняв очередную дозу препарата. В течение этих 6 лет перенесла ряд психотравм и соматических болезней (переход на пенсию вопреки ее желанию, необходимость ухода за престарелой матерью, с которой живет, и т. д.). Стала «как-то эмоционально холоднее...», не так «близко» принимала различные неприятности, перестала «бурно» на них реагировать. Считала, что это проявляется терапевтический эффект элениума. Думала, что она не может теперь обходиться без его «защитного действия», внутренне называла себя «наркоманкой», но, скрывая от всех знакомых прием транквилизатора, не пыталась прекратить им пользоваться.



Случайно встретив в коридоре поликлиники психиатра, рекомендовавшего ей в свое время терапию элениумом, рассказала, что непрерывно продолжает прием препарата. После двух разъяснительных психотерапевтических бесед, в которых указывалось, что организм больной за несколько лет полностью адаптировался к стандартной дозе препарата, и он не может больше оказывать заметного терапевтического действия, была настоятельно рекомендована отмена элениума. В течение трех дней полностью перестала принимать препарат. Вначале боялась, что сразу же ухудшится состояние, вновь возникнет «нервозность». Внимательно следила за всеми своими ощущениями. В течение первых двух дней после прекращения приема элениума с трудом засыпала, ложась в постель, долго думала, что не сможет без препарата уснуть. Никаких других изменений в состоянии не наблюдалось. Через три дня после отмены элениума, в очередной беседе с врачом заметила, что начала успокаиваться, видя, что прекращение приема элениума не вызвало ухудшения состояния.

В течение 3 месяцев не принимала транквилизаторы. Чувствовала себя хорошо, изменений в своем состоянии по сравнению с последними месяцами терапии элениумом не отмечала. Спустя 3 месяца у больной внезапно развился мозговой инсульт. В период выхода из острого состояния наблюдалось обострение невротических расстройств (прежде всего неврастенических и психастенических). В связи с этим больной назначен оксазепам, способствовавший улучшению состояния. В дальнейшем рекомендован длительный прием оксазепама по «прерывистой» методике амбулаторного лечения.

В приведенном наблюдении с интересующей нас точки зрения представляется важным отметить, что при наличии сложной структуры невротических и неврозоподобных расстройств (среди которых преобладали раздражительная слабость и тревожная мнительность), назначение элениума вызвало значительное транквилизирующее действие, приведшее к выраженному терапевтическому эффекту. В результате у больной появилась глубокая уверенность в возможности своего выздоровления только при приеме этого препарата. Вероятно, немаловажное значение в этом сыграли повышенная внушаемость и тревожно-мнительные черты ее характера. Отмена элениума через шесть с лишним лет его систематического приема, предпринятая на фоне разъяснительной психотерапии, не вызвала практически никаких видимых психических, физических и неврологических (в том числе и вегетативных) нарушений. Назначенный в последующем (через три месяца) оксазепам вновь оказал значительный транквилизирующий эффект.

Как и в рассмотренном наблюдении, у больных преимущественно с невротическими, психопатическими, нев-



розоводными и психопатоподобными расстройствами, а также отличавшихся легкой внушаемостью, уже в первые дни проявления транквилизирующего эффекта появлялось пристрастие к «защитному эффекту» транквилизатора. Опасаясь, что состояние вновь может ухудшиться после хотя бы временного прекращения его приема, они были очень тщательны в приеме препаратов, после выписки делали большие запасы медикаментов, отказывались пользоваться идентичными препаратами под новым для них названием. Во многих случаях больные стремились как можно дольше бесперебойно пользоваться транквилизаторами, чтобы не быть «эмоционально взрывчатыми» или «не терять» приобретенной в результате терапии уверенности в себе. Даже случайное временное прекращение терапии приводило к субъективно отмечаемому ухудшению состояния, которое вновь улучшалось сразу же после возобновления лечения. Описываемое психологическое привыкание («зависимость») к транквилизаторам, как нам представляется, не является выражением патологического пристрастия, характерного для наркотических веществ. Об этом, в частности, свидетельствует, как и в приведенном наблюдении, возможность достаточно резкого обрыва приема транквилизатора после его многолетнего непрерывного употребления.

Хотя не только среди изученных с помощью многовекторного анализа 278 больных, но и среди всех обследовавшихся в процессе терапии транквилизаторами, нами не наблюдалось ни одного случая наркоманической зависимости, учитывая приведенные данные литературы, возможность ее возникновения полностью исключить нельзя. Вместе с тем, указываемая зарубежными авторами частота возникновения наркоманий при приеме транквилизаторов, нам представляется завышенной за счет отнесения к ним описанной психологической зависимости.

ЗАКО

ИХ

К

Пр

заторо  
тельст  
сти их  
ческих  
больни  
вития  
ми и  
для  
тран  
ное з  
рома  
кой зр  
гическ  
лом, в  
медик  
персте  
оцени  
психо  
ний «  
эффе  
Ес

<sup>1</sup> Р  
ТОЛЬКО  
ПСИХОП  
<sup>2</sup> Р  
В кн.:  
Москва



## ГЛАВА ПЯТАЯ

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ И ВОПРОСЫ ИХ НОЗОТРОПНОГО И СИНДРОМОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

#### НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Приведенные данные о характере действия транквилизаторов у больных с «пограничными» состояниями свидетельствуют о сходстве основных тенденций в направленности их терапевтического влияния в различных нозологических группах. Сопоставление действия препаратов у больных неврозами, психопатиями, патологическими развитиями личности, а также различными неврозоподобными и психопатоподобными расстройствами показывает, что для дифференцированного назначения транквилизаторов во всех этих случаях основное значение имеет оценка ведущего синдрома невротического круга<sup>1</sup>. Это совпадает с точкой зрения Kielholz (1971) в отношении того, что нозологический диагноз определяет терапевтический план в целом, в то время как «феноменологический диагноз» — выбор медикамента<sup>2</sup>. Например, при психастенических (или гиперстенических, или истерических и т. д.) расстройствах, оцениваемых в нозологическом плане и в рамках невроза, психопатии, и неврозо- или психопатоподобных состояний «набор» препаратов, дающих лучший терапевтический эффект, оказался идентичным.

Естественно, что результат терапии (главным образом

<sup>1</sup> Речь идет о нозологических формах, ограничивающихся только рамками невротического уровня («регистра»). При других психопатологических проявлениях действуют иные закономерности.

<sup>2</sup> Kielholz P. — Фармакотерапия при депрессивном синдроме. В кн.: Депрессии, вопросы клиники, психопатологии, терапии. Москва — Базель, 1971, с. 123.



Преимущественное терапевтическое действие психотропных препаратов транквилизирующего типа на "пограничных" состояний

Т а б л и ц а 19

НЕВРОЗЫ  
(психогенно обусловленные невротические расстройства)

Гиперстения

Гипостения

Неврастения

ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
(элениум)  
НИТРАЗЕПАМ  
(эуноктин)  
ОКСАЗЕПАМ  
(адумбран)  
ДИАЗЕПАМ  
(седуксен)  
БЕНЗОКТАМИН  
(тацитин)  
МЕПРОБАМАТ  
(андаксин)  
ТИОРИДАЗИН  
(меллерил)  
АЛИМЕАЗИН  
(терален)  
ПЕРИМЕТАЗИН  
(лептрин)  
ПРОПЕРЦИАЗИН  
(неулептил)  
МЕЗОРИДАЗИН  
(TPS-23) <sup>2</sup>

ТРИМЕТОКСИН  
(триоксазин)  
ДИАЗЕПАМ  
ОКСАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
МЕПРОБАМАТ  
МЕТОФЕНАЗИН  
(френолон)  
ПЕРФЕНАЗИН  
(этаперазин)  
ТИОРИДАЗИН  
АЛИМЕАЗИН  
ДОКСЕПИН (синекван)  
Комбинация этих препаратов с психостимуляторами

Возбудимые

Тормозимые

ПСИХОПАТИИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗВИТИЯ ЛИЧНОСТИ

ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
НИТРАЗЕПАМ  
ОКСАЗЕПАМ  
ДИАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
МЕПРОБАМАТ  
ЛЕВОМЕПРОАЗИН  
(тизерцин)  
ТИОРИДАЗИН  
АЛИМЕАЗИН  
ПЕРИМЕТАЗИН  
ПРОПЕРЦИАЗИН

ТРИМЕТОКСИН  
ДИАЗЕПАМ  
ОКСАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
МЕПРОБАМАТ  
МЕТОФЕНАЗИН  
ПЕРФЕНАЗИН  
ТИОРИДАЗИН  
АЛИМЕАЗИН  
ДОКСЕПИН  
Комбинация этих препаратов с психостимуляторами

тропных препаратов транквилизирующего типа на "пограничных" состояний

Психастения

Истерия

Навязчивые состояния

ТРИМЕТОКСИН  
ДИАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
МЕПРОБАМАТ  
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
ТИОРИДАЗИН  
ДОКСЕПИН  
ТРИФЛУОПЕРАЗИН  
(трифтазин)  
Комбинация этих препаратов с психостимуляторами

ДИАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
АЛИМЕАЗИН  
ТИОРИДАЗИН  
ПЕРИМЕТАЗИН  
ПРОПЕРЦИАЗИН  
ТРИФЛУОПЕРАЗИН  
ГАЛОПЕРИДОЛ

ДИАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
ТРИФЛУОПЕРАЗИН  
ГАЛОПЕРИДОЛ  
ТИОРИДАЗИН  
ТРИМЕПАЗИН  
ПРОПЕРЦИАЗИН  
МЕЗОРИДАЗИН  
ПЕРИМЕТАЗИН  
ДОКСЕПИН  
Комбинация этих препаратов

Психастеническая

Истерическая

Паранойяльная

ТРИМЕТОКСИН  
ДИАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
ОКСАЗЕПАМ  
МЕПРОБАМАТ  
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
МЕТОФЕНАЗИН  
ПЕРФЕНАЗИН  
ТИОРИДАЗИН  
ДОКСЕПИН  
АЛИМЕАЗИН  
Комбинация этих препаратов с психостимуляторами

ДИАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
АЛИМЕАЗИН  
ТИОРИДАЗИН  
ПРОПЕРЦИАЗИН  
ТРИФЛУОПЕРАЗИН  
ПЕРИМЕТАЗИН  
ГАЛОПЕРИДОЛ

ДИАЗЕПАМ в комбинации с: ГАЛОПЕРИДОЛОМ, ТРИФЛУОПЕРАЗИНОМ и другими нейролептиками



# Преимущественное терапевтическое действие психо- основные варианты

**НЕВРОЗЫ**  
(психогенно  
обусловлен-  
ные невро-  
тические  
расстрой-  
ства)

## Гиперстения

## Гипостения

### Неврастения

ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
(элениум)  
НИТРАЗЕПАМ  
(эуноктин)  
ОКСАЗЕПАМ  
(адумбран)  
ДИАЗЕПАМ  
(седуксен)  
БЕНЗОКТАМИН  
(тацитин)  
МЕПРОБАМАТ  
(андаксин)  
ТИОРИДАЗИН  
(меллерил)  
АЛИМЕАЗИН  
(терален)  
ПЕРИМЕТАЗИН  
(лептрин)  
ПРОПЕРЦИАЗИН  
(неулептил)  
МЕЗОРИДАЗИН  
(TPS-23) \*

ТРИМЕТОКСИН  
(триоксазин)  
ДИАЗЕПАМ  
ОКСАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
МЕПРОБАМАТ  
МЕТОФЕНАЗИН  
(френолон)  
ПЕРФЕНАЗИН  
(этаперазин)  
ТИОРИДАЗИН  
АЛИМЕАЗИН  
ДОКСЕПИН (синекван)  
Комбинация этих пре-  
паратов с психостиму-  
ляторами

### Возбудимые

### Тормозимые

**ПСИХОПА-  
ТИИ И ПА-  
ТОЛОГИ-  
ЧЕСКИЕ  
РАЗВИТИЯ  
ЛИЧНОСТИ**

ХЛОРДИАЗЕПОКСИД  
НИТРАЗЕПАМ  
ОКСАЗЕПАМ  
ДИАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
МЕПРОБАМАТ  
ЛЕВОМЕПРОАЗИН  
(тизерцин)  
ТИОРИДАЗИН  
АЛИМЕАЗИН  
ПЕРИМЕТАЗИН  
ПРОПЕРЦИАЗИН

ТРИМЕТОКСИН  
ДИАЗЕПАМ  
ОКСАЗЕПАМ  
БЕНЗОКТАМИН  
МЕПРОБАМАТ  
МЕТОФЕНАЗИН  
ПЕРФЕНАЗИН  
ТИОРИДАЗИН  
АЛИМЕАЗИН  
ДОКСЕПИН  
Комбинация этих пре-  
паратов с психостиму-  
ляторами



Таблица 19

тропных препаратов транквилизирующего типа на  
„пограничных“ состояний

Психастения	Истерия	Навязчивые состояния
ТРИМЕТОКСИН ДИАЗЕПАМ БЕНЗОКТАМИН МЕПРОБАМАТ ХЛОРДИАЗЕПОКСИД ТИОРИДАЗИН ДОКСЕПИН ТРИФЛУОПЕРАЗИН (трифтазин) Комбинация этих пре- паратов с психостиму- ляторами	ДИАЗЕПАМ БЕНЗОКТАМИН ХЛОРДИАЗЕ- ПОКСИД АЛИМЕАЗИН ТИОРИДАЗИН ПЕРИМЕТАЗИН ПРОПЕРЦИАЗИН ТРИФЛУОПЕРА- ЗИН ГАЛОПЕРИДОЛ	ДИАЗЕПАМ БЕНЗОКТАМИН ХЛОРДИАЗЕ- ПОКСИД ТРИФЛУОПЕРА- ЗИН ГАЛОПЕРИДОЛ ТИОРИДАЗИН ТРИМЕПАЗИН ПРОПЕРЦИАЗИН МЕЗОРИДАЗИН ПЕРИМЕТАЗИН ДОКСЕПИН Комбинация этих препаратов

Психастеническая	Истерическая	Паранойяльная
ТРИМЕТОКСИН ДИАЗЕПАМ БЕНЗОКТАМИН ОКСАЗЕПАМ МЕПРОБАМАТ ХЛОРДИАЗЕПОКСИД МЕТОФЕНАЗИН ПЕРФЕНАЗИН ТИОРИДАЗИН ДОКСЕПИН АЛИМЕАЗИН Комбинация этих пре- паратов с психостиму- ляторами	ДИАЗЕПАМ БЕНЗОКТАМИН ХЛОРДИАЗЕ- ПОКСИД АЛИМЕАЗИН ТИОРИДАЗИН ПРОПЕРЦИАЗИН ТРИФЛУОПЕРА- ЗИН ПЕРИМЕТАЗИН ГАЛОПЕРИДОЛ	ДИАЗЕПАМ в комбинации с: ГАЛОПЕРИДО- ЛОМ, ТРИФЛУОПЕРА- ЗИНОМ и дру- гими нейролепти- ками



не непосредственное действие, а его эффективность и стойкость) во всех случаях был различным и определялся в первую очередь закономерностями заболевания, т. е. зависел прежде всего от нозологической, а не синдромальной характеристики. В частности, при неврозах и многих неврозоподобных состояниях отмечалось достаточно глубокое воздействие на имеющиеся психопатологические нарушения, при психопатиях и психопатоподобных расстройствах с феноменологически сходной симптоматикой, терапевтический эффект обычно был более симптоматичен — способствуя снижению интенсивности симптоматики декомпенсации состояния, терапия возвращала больного к исходному психопатическому «фону». Характер же действия каждого препарата во всех этих случаях был весьма близок, ибо он зависел от ведущего в исходном состоянии синдрома.

В таблице 19, составленной на основании обобщения наших наблюдений и учета полученных данных многовекторного анализа клинического действия транквилизаторов, в схематичном виде представлены препараты, преимущественно действующие на основные варианты «пограничных» состояний. Как следует из таблицы, и при гиперстенических невротических расстройствах, и при психопатии с чертами повышенной возбудимости наиболее эффективными оказались препараты, обладающие, наряду с транквилизирующим действием, седативным влиянием. В противоположность этому, при гипостенических невротических расстройствах наибольшие терапевтические возможности выявились у препаратов транквилизирующего ряда, не вызывающих седации и обладающих, особенно в малых дозах, известным активирующим и стимулирующим влиянием.

При истерических невротических и психопатических состояниях, и особенно при неврозе навязчивых состояний и паранойяльной психопатии, эффективными были только самые мощные транквилизаторы, производные бензодиазепина, а также их комбинация с антипсихотическими нейролептическими препаратами. Это косвенно, с позиции сравнительного терапевтического анализа, указывает на близость невроза навязчивых состояний и паранойяльной психопатии к психотическим нарушениям, при которых возрастают терапевтические возможности нейролептических и других препаратов, в то время как «при-

цель  
подт  
«пог  
П  
закон  
ное в  
нозол  
В про  
этих  
ская  
тики.  
еще в  
мах»  
транк  
логии  
карст  
ных с  
лишь  
ражен  
лекар  
расстр  
нозоло  
места  
Та  
ничес  
отечес  
лее ра  
тотроп  
парато  
сма т  
вили  
или  
виль  
пато  
этом  
влия  
возде  
гене  
цесса  
Со  
как на  
ным и  
нейрол



цельная» роль транквилизаторов уменьшается, а также подтверждает мнение об отсутствии резких границ между «пограничными» и психотическими расстройствами.

Полученные данные, по-видимому, отражают общую закономерность психофармакотерапии — преимущественное воздействие препаратов на те синдромы в различных фармакологических формах, к которым они имеют «тропизм». В процессе терапии наступает редукция в первую очередь этих синдромов, вслед за чем нормализуется вся клиническая картина с обратным развитием остальной симптоматики. Это, на первый взгляд, согласуется с выдвинутым еще в 1959 году положением Freyhan о «целевых симптомах» (target symptoms) применительно к действию транквилизаторов. Freyhan отмечал, что в психофармакологии наиболее «рациональная оценка эффективности лекарств связана с видоизменением под их действием отдельных симптомов». Однако «целевые симптомы» являются лишь первым ориентиром для подбора (по образному выражению Kühne и Rennert, 1965) ключа (необходимого лекарства) к замку (к имеющемуся психопатологическому расстройству). Лечебный эффект всякий раз зависит от фармакологической специфичности «целевого симптома» и его места в динамике болезненной картины.

Такое понимание характера «симптом-мишеней» в клинической психофармакологии, разделяемое большинством отечественных исследователей, вероятно, является наиболее рациональным для определения существа симптомотропного и пазотропного действия психотропных препаратов, в том числе и транквилизаторов. Мы не рассматриваем психотропное действие транквилизаторов как чисто симптоматическое или синдромологическое. Наиболее правильно его оценивать как избирательно-патогенетическое (А. В. Снежневский). При этом имеется в виду, что, избирательно влияя на симптом, препарат тем самым воздействует и на одно из звеньев патогенетической цепи патологического процесса (И. В. Давыдовский).

Современные психотропные препараты, как нам представляется, не являются пазотропными. Вряд ли принципиально правильно называть нейролептики «шизофреническими», антидепрессанты —



«эндогенно-депрессивными», а транквилизаторы — «невротическими» препаратами, хотя первые из них наиболее эффективны именно при шизофрении, вторые — при эндогенной депрессии, третьи, как следует из представленных данных, — при невротических состояниях. Действие (и собственно психотропное, и антипсихотическое, и соматотропное) этих групп препаратов «перекрещивается» и проявляется в различных нозологических группах. Однако максимальный терапевтический эффект достигается лишь в том случае, когда «психотропность» препарата находит наиболее благоприятную «почву» в характере психопатологических нарушений. Исходя из полученных в настоящем исследовании данных, можно считать, что терапевтическое действие транквилизаторов наиболее полно проявляется при невротическом «уровне» психопатологических проявлений, определяющем характер синдромологической феноменологии «пограничных» состояний. Это делает правомерным рассмотрение особенностей «тропности» психофармакологических препаратов к различным психопатологическим «уровням» в качестве одного из основных критериев их терапевтических возможностей.

Выявленная ранговая предпочтительность действия наиболее широко применяемых транквилизаторов на основные синдромы, характерные для невротического «уровня» психопатологических проявлений и ее соотношение с синдромальной характеристикой состояния, исходя из полученных данных, способствует обоснованному назначению препаратов для терапии «пограничных» состояний. Выбор транквилизаторов во всех случаях целесообразно основывать прежде всего на характере ведущего синдрома, методике и терапевтическую тактику — на анализе личностных особенностей больного, формы, типа течения и этапа «пограничного» состояния. При этом в лечебной практике во всех изучавшихся клинических группах наблюдалась общая закономерность в эффекте психофармакотерапии. Она заключалась в том, что остро возникающие, чувственно окрашенные и мало связанные со структурными особенностями личности больного невротические расстройства (например, ситуационно возникший невротический страх,

наблю  
у трет  
вергал  
нии с  
сыщен  
симпто  
талась  
больно  
эмоцио  
переж  
функци

Выв  
ствие  
гранич  
смотре  
их кли  
дает об  
санные  
шении  
психоп  
тическ  
ными  
гическ

Пр  
чения  
ими  
тельств  
имело  
нам пр  
на при  
состоя  
жают  
мов  
писали  
Т. А.  
А. Н. М  
рошоко  
1935;  
Г. К. У  
Petrilo  
но и  
ка  
с



наблюдаемый, по данным Т. А. Немчина, 1966, более чем у трети больных невротическими расстройствами), подвергались в процессе терапии большей редукции в сравнении с вялопротекающими, лишенными эмоциональной насыщенности хроническими невротическими состояниями, симптоматика которых обычно более значительно «вплеталась» в характерологические личностные особенности больного. При этом редукции подвергалась прежде всего эмоциональная окраска невротических и психопатических переживаний и сопровождающие их вегетативные дисфункции.

Выявляющееся таким образом преимущественное действие транквилизаторов на «эмоциональную основу» «пограничных» состояний находится в соответствии с рассмотренными в третьей главе некоторыми механизмами их клинического действия. Наряду с этим, оно подтверждает общепсихофармакологические закономерности, описанные Petrilowitsch (1969) и другими авторами в отношении того, что полиморфные, эмоционально окрашенные психопатологические проявления имеют лучший терапевтический прогноз в сравнении с моноформными и торпидными в отношении эмоциональной окраски психопатологическими расстройствами.

При учете того, что для дифференцированного назначения транквилизаторов больным с «пограничными» и другими психопатологическими расстройствами, как свидетельствуют приведенные данные, первостепенное значение имело отграничение патологии невротического «уровня», нам представляется возможным вновь обратить внимание на принципиальную близость между собой «пограничных» состояний, в частности невротических и психопатических. Они сближаются не только статическим выражением симптомов и патофизиологическими механизмами, о чем писали многие исследователи (Janet, 1900; Bumke, 1904; Т. А. Гейер, 1930; В. П. Осипов, А. М. Ющенко, 1931; А. Н. Молохов, 1932; В. А. Внуков, И. Г. Равкин, В. К. Хорошко, А. Л. Эпштейн, 1933; Ю. В. Каннабих, Т. И. Юдин, 1935; П. М. Зиновьев, 1939; О. В. Кербиков, 1952, 1955; Г. К. Ушаков, 1972; Mayer-Gross, 1955; Schultz, 1955; Petrilowitsch, 1966; Bräutigam, 1969; Kallwas, 1969 и др.), но и общностью тенденций действия медикаментозной терапии. Это, с одной стороны, объединяет «пограничные» состояния, с другой — отделяет их



от психотических расстройств, возникновение которых определяется патологией иных патологических «уровней». При выборе препаратов с предпочтительным действием на невротический «уровень», т. е. транквилизаторов, разграничения между неврозами, психопатиями и другими «пограничными» состояниями, как уже отмечалось, не имели основополагающего значения, хотя и объясняли различие в прогностических результатах терапевтического эффекта, главным образом, его стойкости.

Установленные особенности действия транквилизаторов у больных в отдельных группах «пограничных» состояний подтвердили все общие закономерности их клинической активности. Это, как нам представляется, является основанием для рассмотрения больных неврозами, психопатиями, патологическими развитиями, а также с неврозоподобными и психопатоподобными расстройствами в качестве наиболее типичной «модели» для определения своеобразия клинического действия вновь создаваемых транквилизаторов. Наряду с этим, предпринятое, исходя из полученных данных, обсуждение ряда общепсихопатологических вопросов показывает продуктивность и для дальнейших исследований в области «малой» психиатрии клинического психофармакологического анализа.

#### ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПСИХОТЕРАПИЯ ПРИ «ПОГРАНИЧНЫХ» СОСТОЯНИЯХ

Выявление закономерностей клинического действия транквилизаторов позволило обратиться к исследованию вопроса о соотношении медикаментозной терапии транквилизаторами и психотерапии при лечении «пограничных» состояний.

Любое медикаментозное средство, как известно, может оказывать психотерапевтическое действие. По данным ряда исследователей, вся история лекарственной терапии, вплоть до конца прошлого столетия, может рассматриваться как плацебо-терапия. Английский исследователь Rickels (1969) считает, что в настоящее время от 20 до 40% назначаемых врачами лекарств оказывают прежде всего психотерапевтическое воздействие. Обосновывая свою точку зрения, он указывает на отсутствие у многих назначаемых препаратов специфического лечебного смысла, хотя, как правило, они и обладают фармакологической активностью. Это относится к так называемым «общеук-

репляю  
тении. I  
показан

По м  
дикамен  
чем в  
у больн  
этот про

В со  
ре меди  
ления  
может с  
но так  
никогда  
певтиче  
мере эт

Во в  
мечалос  
фекта б  
макотер  
на фар  
собствен  
медицин  
и сходн  
следует  
симпоз  
шийся  
дикамен  
образук  
чей...»<sup>1</sup>

В ы  
следо  
ского  
положн  
Imbode  
что о  
эффе  
стоя  
ным,  
чебны



репляющим» средствам, витаминам, назначаемым при астении, широкому кругу препаратов, применяемых не по показаниям, и т. д.

По мнению автора, применение индифферентного медикамента (так называемая плацебо-терапия) может более чем в 30% случаев оказывать лечебное воздействие. У больных неврозами и неврозоподобными состояниями этот процент значительно возрастает.

В современных условиях массового развития во всем мире медикаментозной терапии и веры широких слоев населения в новое эффективное лекарство психотерапия не может оставаться изолированной от фармакотерапии, точно так же как и медикаментозное лечение в принципе никогда не достигает возможного эффекта без психотерапевтического воздействия на больного. В наиболее полной мере это относится к психогенным расстройствам.

Во всех рассмотренных группах больных, как уже отмечалось, для достижения стойкого терапевтического эффекта было необходимо применение, наряду с психофармакотерапией, психотерапии. Ориентированность только на фармакотерапию или только на психотерапию не способствовала привлечению всех возможностей современной медицины для лечения больных неврозами, психопатиями и сходными с ними расстройствами. В этом отношении следует подчеркнуть, что специальный международный симпозиум по реабилитации психически больных, состоявшийся в 1962 году в ГДР, отметил, что «современные медикаментозные способы лечения и активная социотерапия образуют неделимое единство мыслей и действий врачей...»<sup>1</sup>

Выявленные в процессе настоящего исследования данные о характере клинического действия транквилизаторов, в противоположность исследованиям Liedtke, Schilling, 1967; Park, Imboden, 1970 и других авторов, указывают на то, что оно не может быть отнесено к плацебо-эффекту при лечении «пограничных» состояний, а определяется самостоятельным, специфическим медикаментозным лечебным воздействием, которое должно

<sup>1</sup> Цитируется по статье Д. Е. Мелехова в кн.: Социальная реабилитация психически больных. М., 1965, с. 21.



предвидеться и в полной мере учитывать ся при проведении психотерапии. В частности, редукция под действием транквилизаторов аффективного невротического напряжения способствует успешному разъяснительному рациональному психотерапевтическому вмешательству (это, в частности, убедительно показано Leder, Kluczek, Kuliszkievicz, 1968 и другими авторами), аутогенной тренировке и т. д. Особо следует подчеркнуть, что наступающие у больных в результате седативного, сомнолентного и миорелаксирующего влияния некоторая заторможенность, сонливость и мышечная расслабленность значительно облегчают гипнотерапию (Еу, Chertok, 1972 и др.).

Для понимания роли транквилизаторов в лечении больных неврозами необходимо учитывать, что в происхождении любого невротического срыва имеет значение биологически-конституциональный тип эмоциональности человека и тесно связанные с ним качества личности, формируемые социальными факторами и определяющие степень ее адаптационных возможностей. Эта точка зрения аналогична пониманию И. В. Давыдовским и А. В. Снежневским (1964) социального и биологического в происхождении неврозов. Они писали, что хотя «линейное» понимание психической травмы как причины неврозов правильно, однако не раскрывает всей сложности причинно-следственных отношений, так как «...причина (психическая травма — Ю. А.), непосредственно вызвавшая патологию, не равна следствию — ничтожная причина может вызвать далеко идущее следствие». Можно думать, что действие психофармакологических средств, в частности транквилизаторов, прицельно приложимо к биологической основе, обуславливающей эмоционально-аффективную насыщенность переживаний и реакций человека.

В отличие от этого, психотерапия направлена к приобретенным в результате индивидуального развития особенностям личности и служит мерам осознанного рационального разъяснения и привлечения всех резервов организма («возрождение побуждений к активности» — С. И. Конс-

<sup>1</sup> Давыдовский И. В., Снежневский А. В. Социальное и биологическое в этиологии психических болезней. Доклад на Международном конгрессе по социальной психиатрии. Лондон, 1964. Цитируется по статье авторов в кн.: Социальная реадaptация психически больных. М., 1965, с. 8.

торум, 193  
психотравм  
ленности д  
лечении бо  
ответствует  
что лечен  
психо-физи  
ходимости  
ния всех м  
При этом  
представи  
ленных на  
(рис. 25).

Межд  
внем т  
при леч  
стояния  
цевая»

и п  
ТО  
РО

Биолог  
консти  
тип ам  
реактив

психо  
парате  
лизато



торум, 1930) для восстановления адаптации больного к психотравмирующему влиянию. Такое понимание направленности действия транквилизаторов и психотерапии при лечении больных неврозами, как нам представляется, соответствует точке зрения В. Н. Мясищева (1964) о том, что лечение должно проводиться в комплексе «фармако-психо-физио-трудотерапии». Это свидетельствует о необходимости не противопоставления, а обязательного сочетания всех методов активного терапевтического воздействия. При этом лечебное влияние каждого из них нельзя себе представить в виде простой суммы действий, направленных на изменение отношения больного к психогену (рис. 25).

Между психофармакологическим действием транквилизаторов и психотерапией при лечении больных с «пограничными» состояниями существует непрерывная «кольцевая» взаимосвязь.

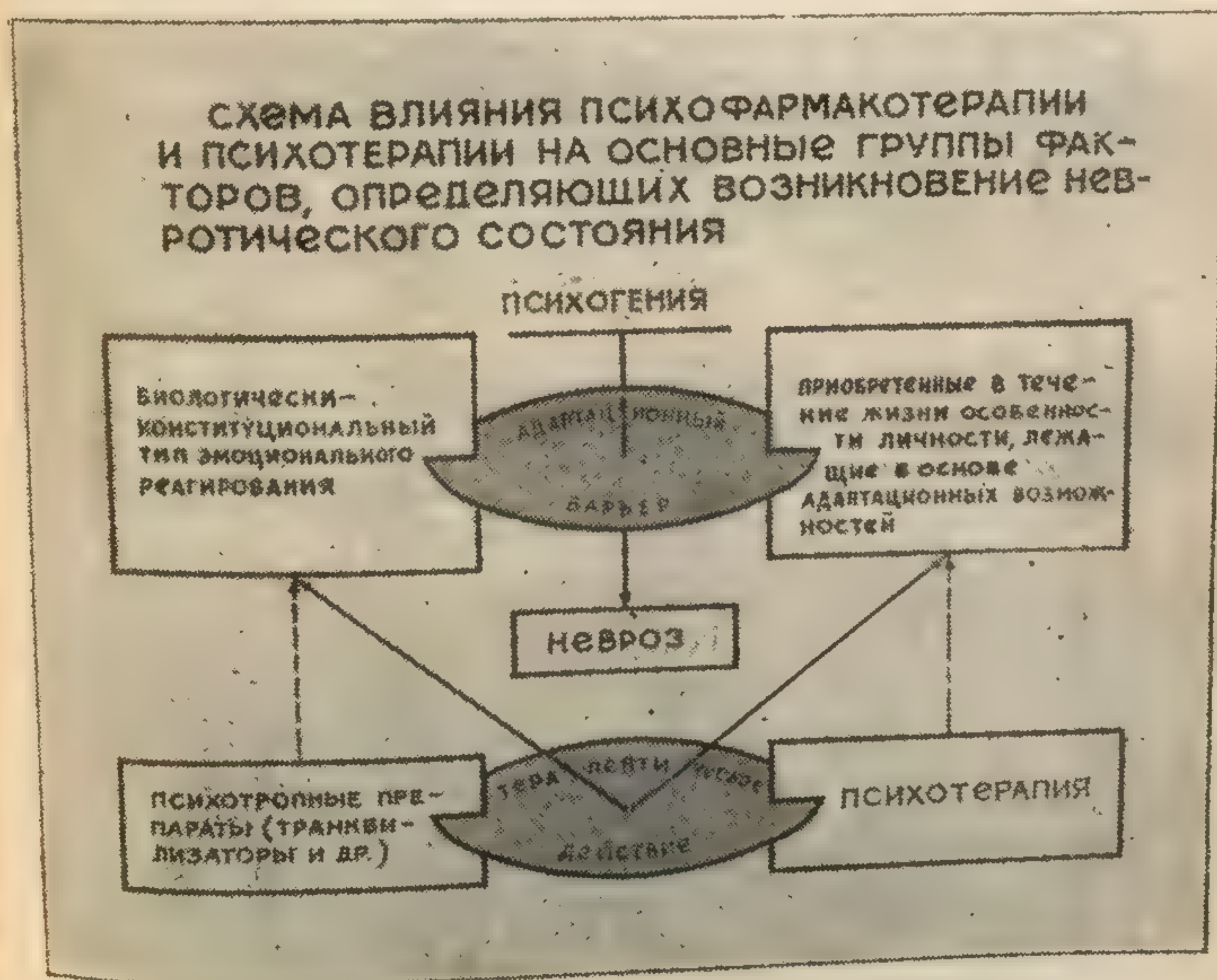


Рис. 25.



Результаты медикаментозной терапии больных неврозами, как считает Marchais (1968), служат веским доказательством того, что возникновение механизмов психопатологических нарушений при невротических состояниях «осуществляется биологическими структурами, а не только психологически».<sup>1</sup>

Накопленный опыт по комплексному лечению «пограничных» больных психотропными препаратами и психотерапией показывает, что во всех случаях выраженного аффективного напряжения, сопровождающегося состоянием страха и тревоги, назначение транквилизаторов должно предшествовать психотерапии. При отсутствии остроты невротических переживаний и психопатических расстройств терапевтический курс целесообразно начинать одновременно с индивидуальной психотерапией и подбора необходимого транквилизатора. У лиц, обладающих переоценкой собственных возможностей, недоверием к окружающим и проводимому лечению, ригидностью установок и отсутствием конформности, на первых этапах терапевтического курса успешным оказывается только применение транквилизаторов. В отличие от этого, больные отличающиеся повышенной внушаемостью, тревожно-мнительными чертами характера, ищущие постоянной помощи и сочувствия у окружающих, обычно легко вступают в контакт и бывают доступны психотерапии с самого начала проведения комплексного лечения.

#### К ВОПРОСУ О НЕВРОТИЧЕСКОМ «УРОВНЕ» ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПРЕИМУЩЕСТВЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА НЕГО ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Рассмотрение предпочтительных для терапевтического действия транквилизаторов психических расстройств, понимание характера и механизмов их действия в сравнении с другими группами психотропных средств, позволяет обратиться к обсуждению некоторых общепсихопатологических вопросов и, в частности, подтвердить целесообразность выделения так называемого невротического «уровня» психопатологических проявлений.

<sup>1</sup> Marchais P.— La Chimiothérapie dans les Névroses.— Rev. Franc. Pharmac., 1968, 3, 10, 61.



Как известно, с точки зрения общепатологической концепции регистров психических расстройств (Hoche, 1912; Spечт, 1917; Краерелин, 1920; Ewald, 1921; Bostroem, 1926; А. С. Кронфельд, 1940; М. О. Гуревич, 1945; А. В. Снежневский, 1960; Л. Л. Рохлин, 1971 и др.) невротические и психопатические нарушения имеют, по сравнению с другой психопатологией, наиболее ограниченный диапазон расстройств. А. В. Снежневский (1960) схематически рассматривает в этом отношении по степени полиморфизма и избирательности психопатологических синдромов 6 диапазонов, характерных для психозов на почве грубоорганических поражений головного мозга, генуипной эпилепсии, симптоматических психозов (делирий, аменция и т. д.), шизофрении, маниакально-депрессивного психоза и, наконец, неврозов и психонатий. Небезынтересно отметить, что Freichan (1959), с точки зрения действия психотропных средств, все психопатологические расстройства делит на 5 основных групп, близких к диапазонам А. В. Снежневского — шизофрении, аффективных нарушений, острых церебральных синдромов, психоневротических расстройств и нарушений поведения. С позиции анализа основного клинического действия транквилизаторов, важно отметить, что в обеих упомянутых группировках, невротические и психопатические нарушения («нарушения поведения») рассматриваются как отдельный диапазон (основная группа) психопатологических проявлений.

Симптомокомплексы при психических заболеваниях Краерелин (1920) сравнивал с регистрами органа, приводимыми в действие в зависимости только от силы или распространенности болезненных изменений и полностью не связанными с конкретными причинами заболевания. При этом он считал, что клиническую картину определяют «предпочтительные синдромы», отражающие «предуготовленный характер реагирования мозга», в зависимости от степени его поражения. Симптомокомплексы психических расстройств не создаются вредоносным фактором, а лишь включаются под его действием. По-видимому, для полиэтиологических психопатологических расстройств, наблюдаемых при «пограничных» состояниях, такое представление о характере болезненных нарушений сохраняет свое значение до настоящего времени. При этом невротические (прежде всего неврастенические и субдепрессивные) рас-



стройства могут встречаться в рамках различных нарушений психической деятельности, в то время как при «пограничных» состояниях симптоматики, характерной для остальных психопатологических диапазонов (регистров по Краерелю), не наблюдается. Тем самым, они менее избирательны и специфичны по сравнению с другими психопатологическими проявлениями.

В этом отношении важное значение приобретают катamnестические наблюдения «непсихотических» больных, свидетельствующие о практической редкости перехода патологического процесса с «невротического» «уровня» на «психотический». Так, например, Bratfos (1970), изучив 16-летний катмнез 3485 больных (2251 больному был поставлен диагноз невротического состояния, 919 — психопатии, остальным 315 — невротическим и психопатоподобных состояний), поступивших в психиатрическую клинику Осло на протяжении 10 лет, пришел к выводу, что у них переход в психотическое состояние (т. е. патология иного «уровня») наступает лишь незначительно чаще, чем в контрольных группах здоровых. При этом, большая частота переходов в психоз была свойственна больным с невротическими и психопатоподобными нарушениями, у которых во время манифестации заболевания имелись тенденции к психотическим нарушениям, а не «чистыми» невротизмами или психопатиями. Об этом же, в принципе, свидетельствуют наблюдения Кошман с соавторами (1963), И. Л. Кулева (1964), М. И. Буянова (1968), Л. И. Кругловой (1972) и других исследователей, специально занимавшихся клинко-психопатологическим анализом катмнеза различных групп больных с «пограничными» состояниями. Это подтверждает мнение М. О. Гуревича (1940), отмечавшего, что «пограничные» состояния не являются мостом между состоянием болезни (т. е. психозом) и здоровьем, они представляют своеобразную группу патологических форм *sui generis*.

Выделение предпочтительных синдромов (в том числе и невротических), обусловленных определенным «уровнем поражения», в известной мере соответствует взглядам Jackson (1926) об образующихся в процессе эволюции уровнях и системах мозга, подвергающихся во время психического заболевания диссоциации с поражением одних и высвобождением других. Из этого следует важнейшее положение об определенной анатомо-физиологической базе каждого «уровня» психопатологических проявлений, ле-



жащей в основе его клинического выражения в виде определенных синдромов.

Как свидетельствуют выявленные закономерности клинического действия транквилизаторов, их терапевтическое влияние распространяется прежде всего на невротический «уровень» психопатологических проявлений. В этих случаях оно носит достаточно универсальный балансирующий характер. Проведенные наблюдения позволяют считать, что чем более у больного «чистые» нарушения, ограниченные расстройствами только невротического «уровня», тем более показателен терапевтический эффект транквилизаторов. При включении симптоматики невротического «уровня» в структуру более широкого круга психических нарушений действие транквилизаторов избирательно распространяется на невротические нарушения.

Исходя из этого, с точки зрения клинической психофармакологии, можно считать, что транквилизаторы преимущественно действуют на психопатологические проявления невротического «уровня». При этом, как было показано, весь комплекс их лечебного действия обуславливается нормализующим влиянием на функциональные состояния центральных иннервационных аппаратов. Таким образом, клинико-психофармакологический анализ дает дополнительные аргументы для понимания близости между собой психопатологических нарушений невротического «уровня». Он свидетельствует о том, что феноменологические проявления невротических расстройств являются клиническим выражением тесного переплетения, выражаясь словами И. П. Павлова, физиологических мер защиты против болезни с симптомами, являющимися результатом болезнетворного воздействия. В этом заключается диалектическое единство физиологических и патологических явлений применительно к невротическим расстройствам. Они — в достаточной мере универсальные нарушения прежде всего социальной адаптации человека, которые могут возникать остро или протекать хронически, но без них не может проявляться никакое «пограничное» состояние.

Схематически и весьма условно невротические расстройства могут быть сопоставлены с некоторыми общепатологическими процессами, в частности, с воспалением. И при местном (локальном) воспалительном процессе (например, при панариции), и при разлитом его характере (перитонит) на подвергшемся раздражению участке отмечается



нарушение кровообращения и сосудистой проницаемости в сочетании с явлениями тканевой дистрофии и пролиферации. При этом последовательность основных патоморфологических и патофизиологических механизмов, как известно, идентична (альтерация, экссудация, пролиферация). Разница состоит в наглядно определяемом количественном увеличении и усложнении воспалительного процесса, который постепенно, по мере своего распространения и в зависимости от действия вредности и от особенностей организма (главным образом иммунологических), приобретает новое качественное выражение (фазы, хронизм, прогрессиентность и т. д.).

Аналогичное своеобразие развития болезненного процесса наблюдается и при психических расстройствах невротического «уровня». Невротическое, реактивно возникшее состояние может быть сопоставлено с локальным воспалительным процессом. При его затягивании, распространении и развитии, благодаря (так же как и воспаление) «саморазвитию», отмечается все более сложная структура состояния, приобретающая новые качественные характеристики. И невротическое состояние, и воспаление возникают как реакция на неспецифическое воздействие, следовательно, их объединяет полиэтиологичность. Принципиально общим и для воспаления, и для невротических реакций также является их наличие в виде тех или иных аналогов на различных ступенях животного мира, которые значительно усложняются у высокоорганизованных животных и особенно — у человека.

Для ликвидации воспалительного процесса необходимо выявление и устранение специфического раздражителя (возбудителя) и неспецифические терапевтические мероприятия, препятствующие распространению воспаления и способствующие нормализации функциональной деятельности биологических систем организма, определяющих течение патологического процесса (включая кровообращение, выделение и т. д.). В результате может быть достигнута устойчивая адаптация организма к вредоносному воздействию, вызвавшему воспалительный процесс. Аналогично этому, при невротических расстройствах терапевтическое действие может совершаться через устранение выявленного специфического психогенного воздействия при помощи социальных мероприятий, психотерапии и общепсихологического влияния на системы, прежде всего реализую-

ние психич  
возбудителя  
воздействия  
визуальную  
как психоф  
ским процес

Приведен  
рактар, тем  
логических  
общих вопро

В этом о  
центральной  
ханизмы ра  
деляется об  
ных систем  
мам, обеспе  
ределенных  
спстема, в  
функциони  
щих ее же  
ные допус  
обеспечива  
мость к из  
чивой и ст  
стабильнос  
жет быть  
Благодаря  
бой как  
(А. Н. Ле  
мое отно  
ческой де  
анализа  
психичес  
ние псих  
подкорко  
звеньями  
количест  
психичес  
тора, о

Бехт  
ской дея

1/210 Зак



щие психические акты. Установление специфического возбудителя воспалительного процесса и подбор лечебного воздействия на него по своей сложности напоминают индивидуальную психотерапию больных неврозами, в то время как психофармакотерапия адресуется к общебиологическим процессам.

Приведенные сопоставления носят дискуссионный характер, тем не менее, попытки анализа различных патологических процессов могут способствовать уяснению ряда общих вопросов патологии.

В этом отношении следует учитывать, что деятельность центральной нервной системы, имея специфические механизмы развития и функционирования, во многом определяется общебиологическими законами действия различных систем. В первую очередь это относится к механизмам, обеспечивающим устойчивость ее деятельности в определенных границах. С точки зрения кибернетики, любая система, в том числе и биологическая, устойчиво может функционировать только благодаря отсутствию определяющих ее жестких рамок (Winer, 1948). Известные системные допуски и амплитуды колебаний всех параметров обеспечивают в определенных пределах приспособляемость к изменяющимся условиям и лежат в основе устойчивой и стабильно «нормальной» деятельности. При этом стабильность определяет свойство всей системы и не может быть приписана какой-либо ее части (Ashby, 1962). Благодаря этому биологические системы представляют собой как бы определенный «функциональный орган» (А. Н. Леонтьев, 1959). Это общее положение имеет прямое отношение к пониманию «уровней» патологии психической деятельности. Н. Н. Бехтерева (1971) на основе анализа новых данных о физиологических механизмах психических явлений предполагает, что мозговое обеспечение психической деятельности осуществляется «корково-подкорковой структурно-функциональной системой со звеньями различной степени «жесткости»<sup>1</sup>. Причем количество «гибких звеньев» в системе контроля психической деятельности является, по мнению автора, основным принципом усложнения мозговых

---

<sup>1</sup> Бехтерева Н. П. Нейро-физиологические аспекты психической деятельности человека. Л., 1971, с. 2.



систем. Нам представляется возможным рассмотрение психической деятельности здорового человека в рамках определенного регистра, границы которого, хотя и достаточно широки, но не беспредельны. Именно на это указывал Ashby, отмечая, что «форма поведения адаптивна, если она удерживает существенные переменные в физиологических пределах»<sup>1</sup>.

В зависимости от индивидуальных физиологических параметров и амплитуды колебания, не выходящей за границы регистра, формируются биологические механизмы высшей нервной деятельности и психических процессов. Отклонения внутри регистра носят преимущественно количественный, а не качественный характер и постоянно подчиняются законам деятельности только этого «здорового» уровня. Механизмы гомеостаза способствуют поддержанию психической деятельности в рамках «здорового» уровня. В этом отношении представляет интерес высказывание Laborit (1958), который к числу основных принципов нормальной психической деятельности относил равновесие между кондиционированными и некондиционированными процессами в организме, которое необходимо, с его точки зрения, для возможности возрастания «комплексификации индивида в гармонической и динамической форме». Он писал, что «...результатом контакта индивида с внешней средой является колебательная психическая реакция». Она «живая, динамическая и, значит, осциллирующая (колебательная) до тех пор, пока она еще функциональна, а не вызвана повреждением вещества».<sup>2</sup>

Болезненные психические (в первую очередь продуктивные психопатологические) расстройства определяются скачкообразным переходом (возможно количественные изменения под влиянием генетических, биохимических и других воздействий переходят в качественные) системы, обеспечивающей психическую деятельность на иной регистр (уровень) активности. В этих случаях речь идет о новых функциональных качествах всей системы, а не ее составляющих механизмов. Уже давно в литературе высказывается и обсуждается точка зрения о том, что «патологические явления есть не что иное, как преувеличенные фи-

<sup>1</sup> Эшби У. Конструкция мозга. (Происхождение адаптивного поведения). М., 1962, с. 98.

<sup>2</sup> Лабори Г. Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1958, вып. 5, с. 583.



физиологические»<sup>1</sup>. Такое понимание патологических нарушений вряд ли полностью отражает их сущность, особенно в отношении психических расстройств. Психопатологические синдромы, как отмечает А. В. Снежневский, — лишь «внешнее выражение патогенетических закономерностей расстройства деятельности головного мозга»<sup>2</sup>. В рамках болезненного «уровня» имеются уже свои закономерности и свое постоянство, поддерживаемое механизмами гомеостаза.

Такое понимание «уровней» психической деятельности во многом опирается на точку зрения А. Д. Сперанского (1935), отмечавшего, что бесплодно в области патологии изучать целое путем собирания осколков этого целого. Он упрекал клиницистов в том, что они часто «не рассматривают болезнь как самостоятельное качество, как особый вид биологических процессов, а исходят из противопоставлений...»<sup>3</sup>. Для того чтобы вернуть систему к прежним («здоровым») законам деятельности, необходимы значительные усилия для преодоления границ нового, болезненного постоянства, приобретшего относительную устойчивость, а следовательно, и инертность в отношении терапевтического вмешательства. Иными словами — необходим «обратный» качественный скачок.

Можно допустить, что именно в этом направлении действуют все известные средства активной терапии психозов. Причем более значительные непосредственные результаты в отношении устойчивой нормализации психических расстройств (в случаях, когда они наступают), как известно, бывают при грубых, стрессовых воздействиях (электросудорожная терапия, инсулиновые комы), во время которых, вероятно, и происходит «переход» с патофизиологического болезненного «уровня» на физиологический («здоровый»). Психофармакотерапия, растянутая во времени воздействия на патологический процесс, оказывает постепенное влияние на болезненный «уровень», приближая его к границам здорового регистра, но далеко не всегда способствуя их переходу. При этом широкий арсенал психотропных препаратов, как следует, в частности, из наших исследований, оказывает не одинаковое действие в зависимости

<sup>1</sup> Лобштейн — цитируется по книге П. Б. Ганнушкина. Избранные труды. М., 1964, с. 80.

<sup>2</sup> Снежневский А. В. — Вестник АМН СССР, 1964, в. 4, стр. 3.

<sup>3</sup> Сперанский А. Д. В кн.: Элементы построения теории медицины. М., 1935, с. 323.



от проявлений расстройств главным образом двух «уровней» патологии психической деятельности — так называемых «психотического» и «невротического».

Схематическое разделение болезненных проявлений имеет как теоретическое, так и практическое значение при разработке дифференцированных показаний к терапии психотропными средствами. Нарушениями на психотическом «уровне» определяется параноидная, галлюцинаторная, кататоническая, маниакальная, опейроидная и другая «продуктивная» психопатологическая симптоматика при шизофрении и других, как эндогенных, так и экзогенных психозах. Патология невротического «уровня» лежит в основе большой группы невротических, психопатических, невротоподобных и психопатоподобных расстройств, как в рамках психозов, так и, главным образом, «пограничных» форм психической патологии.

Терапевтическое действие нейролептических и антидепрессивных препаратов обращено прежде всего к психотическому «уровню», транквилизаторов, как следует из представленных выше данных, — к невротическому. Наиболее показательна эта специфика психотропной активности разных групп препаратов выявилась при купировании эмоционально-аффективных расстройств, прежде всего тревоги и страха. При их «невротическом характере», когда имеется в известной мере естественная личностная реакция больного, сопровождаемая полиморфизмом и чувственной окраской симптоматики, под действием транквилизаторов происходит нормализация аффекта. При терапевтическом успехе при применении нейролептических препаратов в основе эмоционально-аффективных расстройств обычно оказывается психотическая структура переживаний, практически не связанных с психологически понятой личностной реакцией больного на окружающее. В этих случаях наблюдается или преимущественное воздействие на патологическую «продукцию» (бред, галлюцинации и т. д.) с редукцией которой снижается и аффективная насыщенность переживаний, или же происходит уменьшение эмоционально-аффективного сопровождения патологических расстройств вследствие наступления нейролептической седации. Эти клинические факты согласуются с уже упоминавшимися данными Shagass (1955), выделяющего невротический и психотический уровни тревоги по снижению специфических для них электроэнцефалографических по-



казателей — в первом случае под влиянием небольших (транквилизирующих) доз психолептиков и под действием больших доз — во втором. На принципиальное различие эффективной патологии у больных шизофренией (психотический «уровень») и реактивными состояниями (невротический «уровень»), а также и сопровождающих их биохимических сдвигов в организме обратил недавно внимание Г. В. Морозов (1971).

Направленность адресации влияния различных групп психотропных препаратов к двум «уровням» психопатологических проявлений может рассматриваться с точки зрения общей тенденции их действия. Применение препаратов с действием, обращенным к иному «уровню» патологии, чем у данного, конкретного больного, не может выявить всех возможностей их общего и селективного эффекта. Так, например, назначение транквилизаторов больным шизофренией с выраженными психотическими расстройствами практически бесполезно, применение их у больных при вялотекущих (неврозоподобных) вариантах заболевания — обычно малоэффективно. Назначение же транквилизаторов при невротических расстройствах, реактивных и иных состояниях, протекающих с внешне сходной симптоматикой, приводит к значительному терапевтическому эффекту. Лечебное действие нейролептических препаратов в ряде случаев «перекрывает» границы действия транквилизаторов, что выражается в возможности получения улучшения при их назначении больным с «пограничными» состояниями. Однако это лишь исключение из клинической закономерности. Многие при этом зависят от рационально подобранных, обычно минимальных доз препаратов.

Действие некоторых транквилизаторов (прежде всего производных бензодиазепина) также позволяет говорить о возможном их влиянии не только на расстройства, протекающие на невротическом «уровне», но и на «психотические» нарушения. Прежде всего это относится к терапевтическому эффекту транквилизаторов при лечении депрессивных расстройств, навязчивостей, сенестопатий и ипохондрии, проявляющемуся не только при лечении невротических и неврозоподобных расстройств, но и психотических состояний, в том числе и у больных шизофренией.

Приведенные соображения о направленности клинического действия транквилизаторов, в сравнении с другими группами психотропных препаратов, в зависимости от



«уровня» психического расстройства носят схематический характер, основанный на анализе приведенных выше клинических фактов. Вместе с тем они указывают на целесообразность дальнейшей разработки вопросов об «уровнях» психопатологических проявлений. При этом можно допустить, что различная эффективность психотропных средств может, в известной мере, использоваться и в качестве критерия классификации психических расстройств. Как известно, «уровни» нарушений психической деятельности анализируются с различных точек зрения — философской, социальной, психологической, эволюционной, патогенетической, клинической и т. д. В этом ряду особое значение принадлежит психофармакологической оценке «уровней» психической патологии в связи с ее большими экспериментальными и клиническими возможностями и определяемым этим не только теоретическим, но и практическим значением.

О  
лялас  
ческо  
влиз  
ванн  
Уч  
лями  
ческий  
с осно  
ниях  
расстр  
терап  
На  
возмо  
ления  
и эк  
вили  
В  
1.  
тран  
псих  
ня»,  
звол  
фарм  
логи  
пока  
Т  
пол  
ми.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью проведенного исследования являлась попытка выявления общего и селективного в клиническом действии психотропных препаратов группы транквилизаторов и разработка на этой основе дифференцированных показаний к их назначению.

Учитывая установленный уже первыми исследователями транквилизаторов наиболее выраженный терапевтический эффект у больных с «пограничными» состояниями, с основной задачей тесно переплетался вопрос о проявлениях и течении неврозов, психопатий и близких к ним расстройств в условиях современной медикаментозной терапии.

На основе выполнения этих двух задач представлялась возможной попытка, совместно с фармакологами, установления корреляций между показателями клинического и экспериментально-фармакологического действия транквилизаторов.

В процессе исследования было установлено:

1. Наиболее характерным в терапевтическом эффекте транквилизаторов является избирательное влияние на психопатологические проявления невротического «уровня», носящее достаточно универсальный характер. Это позволяет рассматривать направленность действия психофармакологических препаратов на различные психопатологические «уровни» в качестве одного из основных показателей их терапевтических возможностей.

Терапевтическое действие транквилизаторов наиболее полно проявляется у больных с «пограничными» состояниями. Степень его выраженности и стойкости зависит от



синдромологической структуры состояния и психологической принадлежности заболевания.

Транквилизаторы являются важной составной частью (имеющей решающее или вспомогательное значение) общей реабилитационной тактики по отношению к «пограничным» больным. Их эффективность определяется не только дифференцированным применением, но и сочетанием с психотерапией и мерами воздействия на различные этиологические факторы болезненного состояния (психогенные, соматогенные).

2. Многомерный («многовекторный») статистически контролируемый анализ позволил разработать «терапевтические профили» каждого из основных транквилизаторов. Их сопоставление с особенностями психопатологических проявлений у больных с «пограничными» состояниями дало основание для установления дифференцированных показаний к назначению и методик рационального применения транквилизаторов.

Апробация в процессе исследования принципов и методов «многовекторного» анализа действия транквилизаторов позволяет рекомендовать их использование для решения различных задач клинической фармакологии.

3. В процессе терапии транквилизаторами в первую очередь уменьшаются эмоциональные компоненты в структуре невротических и неврозоподобных нарушений, вегетативные дисфункции, расстройства засыпания и реактивно-депрессивные образования. К числу других показателей клинического действия транквилизаторов, располагаемых по степени снижения их значимости для терапевтического эффекта, относятся влияние на повышенную истощаемость и раздражительность, сенесто-ипохондрические и психастенические расстройства, навязчивости, интра- и постсомнические нарушения, судорожные расстройства, миорелаксирующее, седативное и активирующее действие.

Сочетание неодинаковой интенсивности перечисленных показателей действия определяет селективное психофармакологическое влияние каждого препарата и спектр его психо- и нейротропной активности. Наиболее широким «профилем» транквилизирующего действия обладают диазепам, хлордиазепоксид и тацитин.

4. Выявившееся отсутствие терапевтического эффекта транквилизаторов при психотических нарушениях позво-

ляет от  
невротич  
тивными  
характер  
ми преп  
чиях в  
очередь  
циопаль  
«эмоцио

5. Ра  
прерыви  
ров, исп  
у больн  
этапах д  
эффекти  
пии. Одн  
выкания  
ных явле

6. В  
действия  
эффектив  
методик  
ции» для  
ствия, те  
оценки со  
максимал  
тивосудор  
торным  
в клиниче  
является  
ных. Кор  
стройств  
лаксации

7. Со  
ратов тра  
лями» на  
лизаторов  
корреляци  
фармакол  
вует разр  
стической  
упрощает  
ных сред



ляет отметить наличие существенных различий между невротическими и психотическими эмоционально-аффективными расстройствами. Наряду с этим, сопоставление характера действия транквилизаторов с нейролептическими препаратами свидетельствует о качественных различиях в их психотропной активности, зависящих в первую очередь от специфического для транквилизаторов «эмоционально-нормализующего» влияния, отличающегося от «эмоционально-литического» действия нейролептиков.

5. Разработанная в процессе исследования методика прерывистого амбулаторного назначения транквилизаторов, использовавшаяся профилактически при ожидании у больных дезадаптирующих ситуаций или на начальных этапах декомпенсации состояния, не уступает по своей эффективности длительному непрерывному курсу терапии. Однако при этом исчезает риск возникновения привыкания к транквилизаторам, частота появления побочных явлений и расход препаратов.

6. В результате анализа показателей клинического действия и фармакологической активности наиболее эффективных транквилизаторов обнаружена значимость методик «внешнего торможения» и «конфликтной ситуации» для «глобальной» оценки транквилизирующего действия, теста потенцирования гексеналового сна — для оценки сомнолентных свойств транквилизаторов, методики максимального электрошока — для характеристики противосудорожного эффекта. Наиболее адекватным лабораторным показателем («моделью») для характерного в клинической практике транквилизирующего действия является устранение конфликтного поведения у животных. Корреляций между редукцией невротических расстройств в клинической практике и наступлением миорелаксации не наблюдается.

7. Сопоставление особенностей действия новых препаратов транквилизирующего типа с выявленными «профилями» наиболее эффективных в настоящее время транквилизаторов, так же как и установление некоторых корреляций между показателями их экспериментально-фармакологической и клинической активности, способствует разработке показаний для назначения и прогностической характеристики вновь создаваемых препаратов, упрощает и ускоряет клиническое изучение психотропных средств.



8. Полученные результаты свидетельствуют о правомерности привлечения клинического психофармакологического анализа не только к изучению непосредственно терапевтических, но и теоретических вопросов современной психиатрии.

Разработка стоявших в исследовании вопросов не может означать разрешения всех многообразных задач клинической фармакологии транквилизаторов. Некоторые заключения, вытекавшие из анализа клинических фактов, как отмечалось, носят предположительный характер и нуждаются в дополнительной проверке и уточнении. Ряд возникших в ходе исследования вопросов, таких, например, как парадоксальное действие транквилизаторов, возможность развития к ним привыкания, появление в процессе терапии других осложнений и побочных действий, уточнение механизмов действия и некоторых других требуют дальнейшего самостоятельного изучения. Нуждаются в специальном исследовании и вопросы частного применения транквилизаторов для дифференцированного лечения больных различными формами и субформами «пограничных» состояний. При этом, однако, могут использоваться данные настоящей работы. Таким образом, проведенное исследование не может претендовать на разрешение всех вопросов клинической психофармакологии транквилизаторов. Оно является лишь определенным этапом, свидетельствующим о необходимости дальнейшего проведения клинического и клинико-фармакологического изучения препаратов этой группы.

А в  
ных на  
психоп  
А в  
примен  
А в  
психот  
ского о  
А в  
ных ср  
хиатро  
А в  
ных ш  
А в  
В кн.:  
9—22.  
А в  
и тиз  
териал  
Литов  
А в  
ной к  
сы ис  
А в  
особе  
парат  
М., 19  
А в  
ничес



## ЛИТЕРАТУРА

Авербух Е. С. О соотношении аффективности и вегетативных нарушений в психоневротическом синдроме. В кн.: Советская психоневрология. Т. 3. М.—Л., 1940, 245—255.

Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., 1964.

Авруцкий Г. Я. Клинические закономерности действия психотропных средств. В кн.: Пленум правления фармакологического общества. Львов, 1967, 21—26.

Авруцкий Г. Я. К клинической систематике психотропных средств. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 467—468.

Авруцкий Г. Я. Психотропные препараты в лечении больных шизофренией. Докт. дисс. М., 1969.

Авруцкий Г. Я. Общие принципы психофармакотерапии. В кн.: Психотропные средства в медицинской практике. М., 1971, 9—22.

Адомавичене И., Вайчене Л. Применение элениума и тизерцина для лечения психических заболеваний.— В кн.: Материалы 4 научной конференции невропатологов и психиатров. Литов. ССР. Вильнюс, 1967, 6—8.

Александровский Ю. А. О психопатологии онейроидной кататонии в связи с лечением бутирофенонами. В кн.: Вопросы психопатологии и психотерапии. М., 1963, 202—214.

Александровский Ю. А. К вопросу о соотношении особенностей действия и строения психофармакологических препаратов. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 468—470.

Александровский Ю. А. Сравнительное изучение клинического действия транквилизаторов, выпускаемых венгерской



промышленностью. В кн.: Совместная советско-венгерская конференция, посвященная изучению психотропных препаратов. Будапешт, Медимпэкс, 1967, 107—115.

Александровский Ю. А. Побочные явления наблюдаемые в процессе терапии транквилизаторами. В кн.: Клиническая характеристика, профилактика и лечение осложнений, связанных с применением психотропных препаратов. М., 1968, 26—29.

Александровский Ю. А. О клиническом понимании уровней психических нарушений с точки зрения психофармакологии.— В кн.: 5-й Всесоюз. съезд невропатологов и психиатров. Т. 1., М., 1969, 180—183.

Александровский Ю. А. Об основных критериях клинической оценки действия транквилизаторов — Ж. невропат. и психиат., 1970, 12, 1873—1882.

Александровский Ю. А. Психотропные средства в лечении больных неврозами. В кн.: Дифференцированное применение психотропных средств в психиатрии и неврологии. Диагностика клиника и лечение инсультов. Львов, 1971, 25—31.

Александровский Ю. А. Мепротан. Трипексизин. В кн.: Психотропные средства в медицинской практике. М., 1971, 129—139.

Александровский Ю. А. Многовекторный анализ клинического действия транквилизаторов. Ж. невропат. и психиат., 1973, 3, 434—443.

Александровский Ю. А., Банцелина М. М., Бережинская В. В. и др. О месте гиндарила в ряду других транквилизаторов. В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, 278—282.

Александровский Ю. А., Бориневич В. В., Щирна М. Г. Современные психофармакологические средства. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 377—389.

Александровский Ю. А., Брагина Н. Н., Флейс Э. П. Неврологический анализ клинического действия транквилизаторов. Ж. невропат. и психиат., 1972, 5, 721—729.

Александровский Ю. А., Клыгуль Т. А., Прокудин В. Н. Клинико-экспериментальная характеристика транквилизаторов. В кн.: Моделирование нервно-психических расстройств и лабораторные методы исследования. М., 1970, 160—188.

Александровский Ю. А., Прокудин В. Н. Применение диазепамы в психиатрической практике. Ж. невропат. и психиат., 1968, 8, 1231—1237.

Александровский Ю. А., Флейс Э. П., Проку-

дин В. Н.  
ний. Клини.

Амбр  
даксина) п  
социальной

Амбр  
психопатии  
логии. Баку

Амбр  
пения меп  
психофарм

Амбр  
шизофрени  
неза, лечен

Амбр  
шизофрени  
М., 1971.

Андр  
средств пр  
роксизмам  
ров. М., 196

Андр  
це М. Я.,  
клиническо

и психиатр  
Анох  
М., 1940.

Анох  
зиологии. М

Анох  
посылка к  
сы докл. с  
кибернетик

Анох  
лекса. М., 1

Арха  
нов П. Е  
ческого по

мосе». Ере  
Асат  
генеза не  
Клиническ  
36—58.



дин В. Н. Транквилизаторы в терапии вегетативных дисфункций. Клин. мед., 1970, 9, 134—139.

Амбрумова А. Г. Применение амизила и мепротана (андаксина) при некоторых формах шизофрении. В кн.: Вопросы социальной и клинической психоневрологии. Т. II. 1961, 142—149.

Амбрумова А. Г. Клиника и динамика паранойальной психопатии с сутяжным развитием.— В кн.: Вопросы психоневрологии. Баку, 1969, 261—265.

Амбрумова А. Г., Целибеев Б. А. К вопросу применения мепротана в психиатрической клинике. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 259—274.

Амбрумова А. Г., Данилова М. Б. Лечение больных шизофренией с навязчивостями. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза, лечения шизофрении и эпилепсии. М., 1966, 63—72.

Амбрумова А. Г., Недува С. Ш. Терапия больных шизофренией комбинациями психотропных средств. Метод. письмо. М., 1971.

Андреева Н. Н. О применении психофармакологических средств при лечении больных эпилепсией с психомоторными пароксизмами. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 472—474.

Андрезия Р. А., Гинделевич К. Х., Упинице М. Я., Русинов А. Л. Применение оценочной шкалы при клинической апробации антидепрессантов. В кн.: Невропатология и психиатрия. Рига, 1970, 231—242.

Анохин П. К. Проблемы высшей нервной деятельности. М., 1940.

Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М., 1958.

Анохин П. К. Теория функциональной системы как предпосылка к построению физиологической кибернетики. В кн.: Тезисы докл. сессии АН СССР, посвященной биологическим аспектам кибернетики. М., 1962, 10—12.

Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.

Архангельский Д. Ю., Лукьянов А. Н., Симонов П. В. и др. Эмоциональное напряжение как фактор космического полета. В кн.: 4 международн. симпозиум «Человек в космосе». Ереван, 1971, 42—43.

Асатиани И. М. Некоторые особенности клиники и патогенеза невроза навязчивых состояний и психастении. В кн.: Клиническая динамика неврозов и психопатий. Л., 1967, 36—58.



Аствадатуров М. И. Современные неврологические данные о сущности эмоций. В кн.: Советская невропсихиатрия. вып. I. Л., 1936., 33—48.

Балунов О. А., Брамсон А. А., Рабинович М. М. О некоторых осложнениях при лечении элениумом. В кн.: Современные нейро-психотропные средства в клинике психических и нервных заболеваний. Л., 1970, 227—232.

Бамдас Б. С. О применении диазила (амизила) при вялотекущей шизофрении и пограничных состояниях. Ж. невропат. и психиат. 1960, 8, 1042—1044.

Банщикова В. М. Оценка действия психотропных средств в клинической практике. В кн.: Современные психотропные средства. М., 1967, 5—7.

Банщикова В. М., Романова И. С., Боброва И. Н. О лечебном действии лекарственного препарата андаксина при некоторых формах психических заболеваний. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1961, 215—227.

Банщикова В. М., Невзорова Т. А., Романова И. С. и др. Действие малых и минимальных доз тизерцина при сосудистых и других соматогенных нарушениях психики. В кн.: Совместная советско-венгерская конференция, посвященная изучению психотропных препаратов. Будапешт, Медимпэкс, 1967, 68—72.

Барабаш В. И. Психическое напряжение. Воен.-мед. ж., 1967, I, 24—29.

Бережинская В. В., Трутнева Е. А. Некоторые стороны биохимического действия алкалоида ротундина. Хим.-фармакол. ж., 1965, 37—44.

Бережинская В. В., Трутнева Е. А. Характеристика спектра фармакологической активности гиндарина (тетрагидропальматина) и его влияние на обмен катехоламинов. Фармакол. и токсикол. 1966, 6, 731—734.

Березин Ф. Б. Некоторые закономерности действия психотропных средств. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 478—479.

Березин Ф. Б. Диапазон действия психотропных средств и различные виды психофармакологического эффекта. В кн.: Современные психотропные средства. М., 1967, 7—9.

Бехтерева Н. П. Нейро-физиологические аспекты психической деятельности человека. Л., 1971.

Бехтерева Н. П. Нейрофизиологическое изучение психической деятельности.— В кн.: Клиническая нейрофизиология. Л., 1972, 191—223.

Бирма  
учения акад  
рия. Т. 2. М.  
Богол  
нальных т  
и дигностик  
Богол  
Ж. невропат  
Богол  
седуксеном  
1971, 3, 395-  
Браг  
жения гип  
структуры  
1966, 31—3  
Буян  
тормозимо  
1968, 6, 885  
Буян  
Ж. невроп  
Бык  
М.—Л., 19  
Вейн  
Ж. невроп  
Вейн  
Клиничес  
Вейн  
пароксизм  
Вин  
ляк В.  
периоде,  
дуальная  
матологи  
Вих  
ские сред  
78—82.  
Вих  
рактерис  
транкви  
Вих  
транкви  
В кн.: И  
ва, токси



Бирман Б. Н. Сущность и классификация неврозов в свете учения академика И. П. Павлова. В кн.: Советская невропсихиатрия. Т. 2. М.—Л., 1939, 358—367.

Боголепов Н. К. Невротические реакции после эмоциональных травм. В кн.: Проблемы экспертизы трудоспособности и диагностика пограничных состояний. М., 1939, 56—70.

Боголепов Н. К. О патологии вегетативных функций. Ж. невропат. и психиат., 1954, 5, 415—425.

Боголепов Н. К., Бурд Г. С., Федин А. И. Лечение седуксеном эпилептического статуса. Ж. невропат. и психиат., 1971, 3, 395—406.

Брагина Н. Н. Клинические проявления очагового поражения гиппокампово-миндалевидного комплекса. В кн.: Глубокие структуры головного мозга человека в норме и патологии. М.—Л., 1966, 31—34.

Буянов М. И. Варианты динамики симптомов повышенной тормозимости (по данным катамнеза). Ж. невропат. и психиат., 1968, 6, 885—890.

Буянов М. И. О становлении астенической психопатии. Ж. невропат. и психиат., 1969, 9, 1394—1397.

Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. М.—Л., 1944.

Вейн А. М. Вопросы патогенеза вегетативных расстройств. Ж. невропат. и психиат., 1971, 1, 74—78.

Вейн А. М. Гипоталамус. Ствол головного мозга. В кн.: Клиническая нейрофизиология. Л., 1972, 105—115; 155—168.

Вейн А. М., Колсова О. А. Вегетативно-сосудистые пароксизмы. М., 1971.

Виноградов М. В., Виноградова М. С., Цибуляк В. И. и др. Типы психических реакций в предоперационном периоде, особенности их диагностики и направленная индивидуальная премедикация. В кн.: Проблемы анестезиологии и реаниматологии. М., 1972, 272—274.

Вихляев Ю. И., Любимов Б. И. Психофармакологические средства депримирующего типа. Вестн. АМН СССР, 1961, 10, 78—82.

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика спектров фармакологической активности малых транквилизаторов. Ж. невропат. и психиат., 1966, 1, 123—129.

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Фармакология малых транквилизаторов (производных пропандиола и бензодиазепина). В кн.: Итоги науки. Фармакология, химиотерапевтические средства, токсикология. М., 1968, 38—93.



Вихляев Ю. И., Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика особенностей развития явлений толерантности к диазепаму и хлордиазепоксиду. Ж. невропат. и психиат., 1970, 12, 1867—1872.

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Об активирующем компоненте в действии транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Фармакол. и токсикол., 1971, 3, 268—272.

Воловик В. М., Михаленко И. Н., Немчин Т. А. К клинической характеристике тералена. В кн.: Современные нейрорепсихотропные средства в клинике психических и нервных заболеваний. Л., 1970, 217—226.

Вольф М. Ш. Опыт лечения ранних проявлений инволюционной меланхолии андаксином. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 266—274.

Вольф М. Ш. О некоторых осложнениях при лечении психически больных либриумом (эленумом). В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропат. и психиат., М., 1967, 484—486.

Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., 1965.

Ганнушкин П. Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. М., 1933.

Ганнушкин П. Б. Избранные труды. М., 1964.

Ганнушкин П. Б. Неопубликованная рукопись. Ж. невропат. и психиат., 1971, 5, 761—762.

Гейер Т. А. К сомато-биологическому обоснованию психопатии. Ж. невропат. и психиат., 1930, 4, 22—32.

Герцберг М. О. К клинике и психопатологии диэнцефальных расстройств. В кн.: Тр. центр. института психиат. М., 1940, Т. I. 248—264.

Гиляровский В. А. Выступление в прениях. В кн.: Тр. 1-го Укр. съезда невропат. и психиат., Харьков, 1935, 559—560.

Гиляровский В. А. Психиатрия. М., 1954.

Гиндикин В. Я. Психопатии и патохарактерологические развития. В кн.: Клиническая динамика неврозов и психопатий. Л., 1967, 152—182.

Голодец Р. Г. Применение амизила (диазила) при лечении астенических состояний, развивающихся под влиянием некоторых профессиональных факторов. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 297—308.

Голодец Р. Г. Роль диэнцефальной области в развитии и оформлении клиники нервно-психических нарушений при некоторых профессиональных заболеваниях. В кн.: Глубокие структуры головного мозга и проблемы психиатрии. М., 1966, 185—190.

Гращенко Н. И. К вопросу о характеристике патологиче-

ских проц  
ной област

Граш  
ческий ана  
АМН СССР

Граш  
О диагнос  
хиат., 1963,

Гром  
цефальной  
ских забол

Гром  
действия  
при диэнц  
122—125.

Гуре  
склероза. Е

Гуре  
достижения  
им. С. С. Ко

Гуре  
Тр. психиат  
5—16.

Гуро  
ческих явл  
В кн.: Воп  
1964, 34—38

Гуро  
и осложне  
2 Всеросси

Гуро  
О примене  
клинике. Ж

Дави  
в невропат

Дави  
физиологи

Дави  
растении. К

Дави  
лепсия. М.

Давы  
11 Заказ 142



ских процессов, возникающих вследствие поражений дисэнцефальной области мозга. Тер. архив, 1956, 28, 1, 1—12.

Гращенко Н. И., Кассиль Г. Н. Клинико-физиологический анализ некоторых форм дисэнцефальной патологии. Вестн. АМН СССР, 1960, 10, 3—18.

Гращенко Н. И., Гехт В. М., Соловьева А. Д. О диагностике дисэнцефальных поражений. Ж. невропат. и психиат., 1963, 8, 1121—1127.

Громов С. А. К патогенезу и особенностям лечения дисэнцефальной эпилепсии. В кн.: Вопросы клиники и лечения психических заболеваний. Кишинев, 1969, 165—170.

Громов С. А., Старых Н. Т. К изучению механизма действия и терапевтической эффективности элениума и дуксена при дисэнцефальной эпилепсии. Ж. невропат. и психиат., 1970, 1, 122—125.

Гуревич М. О. О вазопатиях и их ограничении от артериосклероза. Невропат. и психиат., 1938, 3, 12—20.

Гуревич М. О. О так называемой «малой психиатрии», ее достижениях и ошибках. В кн.: 50 лет психиатрической клиники им. С. С. Корсакова. М., 1940, 63—68.

Гуревич М. О. К построению теории психиатрии. В кн.: Тр. психиатрической клиники им. С. С. Корсакова. М., 1945, вып. 8, 5—16.

Гурович И. Я. К вопросу о лечении побочных неврологических явлений, возникающих при применении нейролептиков. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1964, 34—38.

Гурович И. Я. Различные виды побочных эффектов и осложнений при применении психотропных средств. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропат. и психиат., М., 1967, 496—498.

Гурович И. Я., Авербах Я. К., Нисс А. И. и др. О применении нового нейролептика лептрила в психиатрической клинике. Ж. невропат. и психиат., 1973, 3, 443—446.

Давиденков С. Н. Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. Л., 1947.

Давиденков С. Н. Лечение больных неврозами в свете физиологического учения И. П. Павлова. Клин. мед., 1953, 2, 16—25.

Давиденков С. Н. Пароксизмальные состояния при неврозе. Врач. дело, 1956, 11, 1163—1168.

Давиденкова-Кулькова Е. Ф. Дисэнцефальная эпилепсия. М., 1959.

Давыдовский И. В., Снежневский А. В. О социальном



и биологическом в этиологии психических болезней. В кн.: Социальная реадaptация психически больных. М., 1965, 7—15.

Детенгоф Ф. Ф. К методике диагностирования пограничных состояний. В кн.: Клиника, патогенез и лечение нервно-психических заболеваний. М., 1970, 25—32.

Доброхотова Т. А. К клинике эмоционально-аффективной патологии при локальном (опухолевом) поражении головного мозга. Докт. дисс. М., 1968.

Жариков Н. М., Либерман Ю. И. Стандартизованные синдромы унификации клинической оценки состояния больных шизофренией. Метод. письмо, М., 1970.

Жислин С. Г. Об изменениях в течении и симптоматике психозов при лечении современными психотропными средствами. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 73—86.

Жислин С. Г. Очерки клинической психиатрии. М., 1965. Заболеваемость городского населения и нормативы лечебно-профилактической помощи. М., 1967.

Завидовская Г. И. Применение валиума и его аналогов (апаурина, дуксена) при лечении больных вялотекущей шизофренией. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1968, 54—56.

Зависимость от алкоголя и других наркотиков (отчет Комитета экспертов ВОЗ). Хроника ВОЗ, 1967, 21, 6, 215—222.

Запоров Г. К., Хесин П. И. О терапевтическом значении элениума в периоды ремиссии рекуррентной шизофрении. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1969, 79—81.

Зайцев С. Г. К вопросу об оценке психонатологических явлений в процессе психофармакотерапии. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 588—590.

Зайцев С. Г. Количественная оценка психопатологических явлений в современной психофармакологии. Ж. невропат. и психиат., 1968, 2, 270—278.

Зайцев С. Г., Громова В. В., Хмелевский Д. Л., Орлов В. М. Определение профиля психотропного действия юверила (дибензепина) при депрессивном синдроме при помощи клинико-статистического метода. Ж. невропат. и психиат., 1972, 4, 574—583.

Закусов В. В. Новые психофармакологические средства. Ж. высш. нерв. деят., 1963, 11, 26—32.

Закусов В. В. Новые психофармакологические средства. Фармакол. и токсикол., 1964, 1, 107—121.

Закусов  
В кн.: Вопросы  
Закусов  
веществ. Акто

Зелева  
ческих депре  
при лечении  
М., 1962, 220—

Зинов  
В кн.: Пробл  
граничных со

Зинов  
чение. В кн.:

Зураба  
фармакологи  
тологии и ле

Зураба  
фармакотера  
хотропных  
5—7.

Иванов  
болезни мозга

Иовлев  
и др. Фактор  
ных психопат  
399—408.

Камен  
связей. Невро

Каннаб  
Каннаб

съезда невро

Кантор  
1971.

Карва  
ная номенкла

пересмотру. В

Кербик  
рин. Ж. невро

Кербик  
хических боле  
Кербик  
Климуш



Закусов В. В. Принципы изучения психотропных средств. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, 5—15.

Закусов В. В. Общие принципы действия нейротропных веществ. Актовая речь на 4 сеченовском чтении. М., 1972.

Зелева М. С. Клинические особенности течения периодических депрессивно-бредовых приступов у больных шизофренией при лечении их позинамом. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 220—229.

Зиновьев П. М. Астенические состояния (клиника). В кн.: Проблемы экспертизы трудоспособности и диагностики пограничных состояний. М., 1939, 6—26.

Зиновьев П. М. Затяжные неврозы, их диагностика и лечение. В кн.: Неврозы. Петрозаводск, 1956, 202—205.

Зурабашвили А. Д. О стержневых проблемах психофармакологии. В кн.: Актуальные вопросы клинической психопатологии и лечения душевных заболеваний. Л., 1969, 267—277.

Зурабашвили А. Д. О принципиальных вопросах психофармакотерапии. В кн.: Дифференцированное применение психотропных средств в психиатрии и неврологии. Львов, 1971, 5—7.

Иванов Ф. И. К синдромальной структуре травматической болезни мозга. Ж. невропат. и психиат., 1971, 4, 547—552.

Иовлев Б. В., Кабанов М. М., Калинин О. М. и др. Факторный анализ в исследованиях с применением оценочных психопатологических шкал. Ж. невропат. и психиат., 1970, 3, 399—408.

Каменева Е. Н. К проблеме так называемых понятных связей. Невропат. и психиат., 1948, 3, 53—65.

Каннабих Ю. В. Циклотимия. М., 1914.

Каннабих Ю. В. Проблема неврозов. В кн.: Тр. 1-го Укр. съезда невропатологов и психиатров. Харьков, 1935, 485—497.

Канторович Н. В. Медицинская психология. Ташкент, 1971.

Карвасарский Б. Д., Тупицын Ю. Я. Международная номенклатура неврозов и предложения к очередному (IX) ее пересмотру. В кн.: Неврозы и пограничные состояния. Л., 1972, 5.

Кербигов О. В. О некоторых спорных вопросах психиатрии. Ж. невропат. и психиат., 1952, 5, 8—25.

Кербигов О. В. Об эффективности фармакотерапии психических болезней. Клин. мед., 1964, 5, 3—8.

Кербигов О. В. Избранные труды. М., 1970.

Климусева Т. А. Опыт лечения андаксином психи-



чески больных. В кн.: Вопросы психофармакологии, М., 1962, 249—258.

Клыгуль Т. А. Влияние мепробамата на начальные этапы образования временных связей. Фармакол. и токсикол., 1967, 1, 7—11.

Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика механизмов действия мепробамата, либриума и диазепамы. Канд. дисс. М., 1968.

Ковалев В. В. О взаимоотношениях соматогенного и психогенного при нервно-психических нарушениях у больных пороками сердца. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 337—339.

Ковалев В. В. О психогенных патологических формированиях (развитиях) личностей у детей и подростков. Ж. невропат. и психиат., 1969, 10, 1543—1549.

Ковалев В. В. Непроцессуальные невротоподобные состояния у детей и подростков (вопросы систематики и отграничения). Ж. невропат. и психиат., 1971, 10, 1518—1523.

Ковалев В. В., Белов В. П. Невротоподобные нарушения при некоторых хронических соматических заболеваниях у взрослых и детей. В кн.: Клиническая динамика неврозов и психопатий. Л., 1967, 59—86.

Кожевников А. Я. Курс нервных болезней. М., 1904.

Комитет экспертов ВОЗ по лекарственным средствам, вызывающим зависимость. Сер. техн. докл. ВОЗ № 437. М., 1971.

Консторум С. И. К постановке вопроса об активирующей терапии психоневрозов. Ж. невропат. и психиат., 1930, 3, 79—90.

Коркина М. В. Психогении. В кн.: Психиатрия. М., 1968. Гл. 18, 343—360.

Коркина М. В., Народицкая В. Ф., Стрельцова З. Г. Результаты клинического исследования мепротана. Ж. невропат. и психиат., 1961, 6, 886—890.

Корнилов К. Н. Учение о реакциях человека. М., 1922.

Королев В. В. Клиническая динамика невращения. В кн.: Клиническая динамика неврозов и психопатий. Л., 1967, 11—36.

Корсаков С. С. Курс психиатрии. М., 1893, М., 1901.

Корсаков С. С. Избранные произведения. М., 1954.

Краснушкин Е. К. Избранные труды. М., 1960.

Кронфельд А. С. Проблемы синдромологии и психологии в современной психиатрии. В кн.: Тр. института им. Ганнушкина. М., 1940, 5—147.

Круглова Л. И. Отдаленный прогноз при неврозах с за-

тяжнь  
В кн.:  
К  
психон  
Ж. не  
К  
органи  
К  
анализ  
Л  
Ж. нев  
Л  
развит  
Л  
ных п  
съезд  
Л  
Л  
симпто  
рия. Р  
Л  
Л  
тивных  
74—85.  
Л  
с успок  
Л  
М., 1970  
Л  
ных усл  
средств.  
Л  
ду атар  
некотор  
1962, 1, 2  
М  
лечении  
дромами  
М., 1967,  
М  
атероскл  
сосудов г



тяжным течением по данным эпидемиологического исследования. В кн.: Неврозы и пограничные состояния. Л., 1972, 24—31.

Кузнецов О. Н., Лебедев В. И. К вопросу о псевдопсихопатологии в условиях изоляции с сенсорной депривацией. Ж. невропат. и психиат., 1965, 3, 386—393.

Кулев И. Л. К регрессионной динамике так называемых органических психопатий. Дисс. канд., М., 1964.

Кушнарев В. М. Клинико-электроэнцефалографический анализ алкогольного абстинентного синдрома. Канд. дисс. М., 1967.

Лакосина Н. Д. О критериях невротического развития. Ж. невропат. и психиат., 1968, 6, 880—885.

Лакосина Н. Д. Клинические варианты невротического развития. М., 1970.

Лавин И. П. Проблема оценки антидепрессантов на животных и предсказание клинического действия. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 510—512.

Лебедянский М. С. Очерки психотерапии. М., 1971.

Леженекова Л. Н. Динамика основных невротических симптомов в процессе лечения. В кн.: Невропатология и психиатрия. Рига, 1970, 342—345.

Леонтьев А. Н. Проблемы развития психики. М., 1959.

Лещинский А. Л. К дифференциальной диагностике реактивных и эндогенных депрессий. Ж. невропат. и психиат., 1937, 9, 74—85.

Либерман С. С., Галенко В. Е. Мепротан — препарат с успокаивающим действием. Мед. пром-ть, 1960, 5, 54—55.

Лурия А. Р. Мозг человека и психические процессы. М., 1970.

Любимов Б. И. Использование элементарных оборонительных условных рефлексов для сравнительной оценки психотропных средств. Фармакол. и токсикол., 1965, 4, 399—402.

Любимов Б. И., Раевский К. С. О соотношении между атарактическими и другими видами центрального действия некоторых фенотиазиновых производных. Фармакол. и токсикол., 1962, 1, 24—27.

Максимова Э. Л. Психофармакологические средства при лечении больных с соматогенными астено-ипохондрическими синдромами. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 354—355.

Маньковский Н. Б. К проблеме раннего церебрального атеросклероза и преждевременного старения. В кн.: Атеросклероз сосудов головного мозга и возраст. Киев, 1971, 117—129.



Маркелов Г. И. Заболевание вегетативной нервной системы. Киев, 1948.

Машковский М. Д. Психофармакологические препараты. Ж. Всесоюз. химического общества им. Менделеева, 1970, 2, 132—144.

Машковский М. Д., Либерман С. С. Мепротан. В кн.: Новые лекарственные средства. М., 1962, 135—143.

Машковский М. Д., Альтшуллер Р. А., Авруцкий Г. Я., Александровский Ю. А., Смулевич А. Б. Экспериментальное и клиническое изучение нового психостимулятора сиднокарба. Ж. невропат. и психиатр., 1971, 11, 1704—1709.

Меграбян А. А. Общая психопатология. М., 1972.

Мелехов Д. Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М., 1963.

Мелехов Д. Е. Общие принципы и текущие задачи социальной реадaptации психически больных в СССР. В кн.: Социальная реадaptация психически больных. М., 1965, 16—36.

Мелехов Д. Е. Социальная психиатрия и психиатрическая клиника. Ж. невропат. и психиатр., 1972, 3, 389—395.

Меркулов М. Ф. Исторические этапы развития фармакологии. Фармакол. и токсикол., 1970, 6, 643—665.

Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. Использование новой оценочной градуированной шкалы в клиническом испытании антидепрессантов. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, 143—153.

Молохов А. Н. Об историческом развитии личности. Сов. невропат. и психиатр., 1932, 12, 829—832.

Молохов А. Н. Психогении. БМЭ. Т. 27. М., 1933, 743—746.

Морозов В. М. Учение о стрессе в психиатрии. Ж. невропат. и психиатр. 1957, 5, 657—661.

Морозов В. М. К вопросу о психопатиях. Ж. невропат. и психиатр., 1963, 1, 141—144.

Морозов В. М., Наджаров Р. А. Об истерических симптомах и явлениях навязчивости при шизофрении. Ж. невропат. и психиатр., 1956, 12, 927—941.

Морозов В. М., Левинсон А. Н. Место и значение критерия понятности в клинической психиатрии. Ж. невропат. и психиатр., 1936, 5, 813—820.

Морозов Г. В. О дифференциальной диагностике шизофрении и реактивных состояний. Вестн. АМН СССР, 1971, 5, 23—26.

Морозов Г. В., Лебединский М. С. Соотношение психического и соматического в соматической болезни и наши задачи.



В кн.: Роль психического фактора в происхождении, течении и лечении соматических болезней. М., 1972, 5—24.

Морозова Т. Н. Психофармакология как метод изучения депрессивных состояний. В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 89—90.

Мясищев В. Н. О патогенезе и структуре психоневрозов. В кн.: Тр. 1-го Укр. съезда невропатологов и психиатров. Харьков, 1935, 498—505.

Мясищев В. Н. Психоневроз и псевдоневроз. Советская невропсихиатрия. Л., 1940, 17—34.

Мясищев В. Н. Личность и неврозы. Л., 1960.

Мясищев В. Н. Психофармакология, психология и физиология. В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 50—52.

Наджаров Р. А. О психотропных средствах, их классификации и избирательности терапевтического воздействия. Вестн. АМН СССР, 1963, 1, 51—58.

Наджаров Р. А., Морозова Т. Н., Смуглевич А. Б. О проблемах клинической психофармакологии. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 53—62.

Невзорова Т. А. Некоторые принципиальные положения современной клинической психофармакологии. В кн.: 2 Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 524—526.

Невзорова Т. А. Психотропные средства в соматической медицине. М., 1971.

Немчин Т. А. Клинические особенности страха при неврозах. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии. Л., 1965, 209—217.

Немчин Т. А., Тупицын Ю. Я. Опыт лечебного применения тералена в клинике неврозов. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии. Л., 1965, 218—230.

Нуллер Ю. Л. Терапевтическая эффективность антидепрессантов и клинические методы ее оценки. В кн.: Современные нейропсихотропные средства в клинике психических и нервных заболеваний. Л., 1970, 65—87.

Нуллер Ю. Л., Рабинович М. М. Сравнительная оценка действия углекислого лития, галоперидола и препарата IB-503 при лечении маниакальных состояний. Ж. невропат. и психиат., 1971, 2, 277—282.

Нуллер Ю. Л., Калинин О. М., Рубцова С. Х. Применение факторного анализа для исследования течения маниакально-депрессивного психоза. Ж. невропат. и психиат., 1972, 4, 548—553.



Обухов Г. А. Применение либриума при лечении ипохондрических состояний. В кн.: Материалы 4 научной конференции невропатологов и психиатров, Литов. ССР. Вильнюс, 1967, 104—105.

Озерцовский Д. С. Навязчивые состояния. М., 1950.

Озерцовский Д. С. Учение о пограничных формах психических заболеваний в трудах петербургских психиатров прошлого столетия. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии. Л., 1965, 3—8.

Озерцовский Д. С. О диагностике начальных форм шизофрении. В кн.: Клиника, патогенез и лечение перво-психических заболеваний. М., 1970, 11—18.

Осипов В. П. Социо-аффектогенные психозы. В кн.: Руководство по психиатрии. Л., 1931, 389—470.

Осипов В. П. Руководство по психиатрии. Л., 1931.

Осипов В. П. Границы шизофрении, ее мягкие формы и их легкомысленное распознавание. Сов. невропат. и психиат., 1935, 4, 7, 1—30.

Отчет о сессионном заседании московского общества невропатологов и психиатров по вопросам о неврозах. Сов. невропат. и психиат., 1934, 3, 1, 121—138.

Павлов И. П. О неполноте современного физиологического анализа действия лекарств. Полн. собр. соч., т. 1. М., 1951, 525—529.

Перельман А. А. Роль малярии в генезе и структуре психоневрозов. Ж. невропат. и психиат., 1931, 8, 37—47.

Пирназарова Ф. Н., Чибрикин В. М., Вихляев Ю. И., Александровский Ю. А. К вопросу о зависимостях между строением и действием психофармакологических препаратов. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, 522—531.

Познанский А. С. Об отношении между патодинамическими структурами и элективными свойствами лекарственных веществ. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 36—44.

Познанский А. С. Некоторые закономерности трансформации синдромов в процессе лекарственной терапии больных шизофренией. В кн.: Тр. 4 Всесоюз. съезда невропатологов и психиатров. М., 1965, 4, 311—315.

Попов Е. А. Неврастения, навязчивые состояния и психастения. В кн.: Опыт советской медицины в войне 1941—1945 гг. Т. 26. М., 1949, 43—55.

Попов Е. А. О некоторых неясных и спорных сторонах в проблеме неврозов. Ж. невропат. и психиат., 1954, 5, 380—388.



Портнов А. А., Федотов Д. Д. Неврозы, реактивные психозы и психопатии. М., 1957.

Приклад Л. К лечению некоторых психических нарушений после стромектомии. В кн.: Материалы 4 научной конференции невропатологов и психиатров Литов. ССР. Вильнюс, 1967, 112—113.

Прокудин В. Н. О некоторых особенностях клинического действия элениума. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1968, 102—105.

Прокудин В. Н. Сравнительное клиническое изучение транквилизаторов элениума и седуксена. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1969, 76—78.

Прокудин В. Н. Эуноктии — транквилизатор со своеобразным снотворным действием. В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, 293—297.

Прокудин В. Н. Элениум. Седуксен. В кн.: Психотропные средства в медицинской практике. М., 1971, 139—145.

Пурас А. К вопросу комплексного и дифференцированного лечения больных с реактивно обусловленной ревматизацией. В кн.: Материалы 4 научной конференции невропатологов и психиатров Литов. ССР. Вильнюс, 1967, 116—117.

Равкин И. Г. Структура и клиника так называемого травматического невроза. В кн.: Тр. 1-го Укр. съезда невропатологов и психиатров. Харьков, 1935, 529—536.

Равкин И. Г. Обоснование и принципы комбинированной терапии шизофрении психотропными средствами. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 63—73.

Равкин И. Г., Голодец Р. Г., Курапова Г. Н. и др. Комбинированные методы лечения шизофрении. В кн.: 4 Всесоюз. съезд невропатологов и психиатров. Т. 3., вып. 2, М., 1965, 295—303.

Раевский К. С., Батулин Ю. М. Об атарактических свойствах в ряду 4-моно и 1,4-дизамещенных пиразолов. Фармакология и токсикол., 1963, 5, 551—556.

Раевский К. С., Тимофеев В. А. Многоканальная установка для регистрации двигательной активности мелких лабораторных животных (крыс, мышей). Бюлл. exper. биол. и мед., 1965, 6, 114—118.

Райский В. А. Психофармакологические средства в медицинской практике. М., 1972.

Райский В. А., Романов Ю. Д., Романычев Л. Г., Прокудин В. Н. О применении малых транквилизаторов при функциональной патологии сердечно-сосудистой системы. В кн.:



2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 385—387.

Резник Р. И., Датовская Н. М. Клиническое изучение андаксина и триоксазина. В кн.: Совместная советско-венгерская конференция, посвященная изучению психотропных препаратов. Будапешт, Медимпэкс, 1967, 124—129.

Ремезова А. С. Дифференцированное лечение больных эпилепсией. М., 1965.

Розенштейн Л. М. Проблема мягких форм шизофрении. В кн.: Современные проблемы шизофрении. М., 1933, 86—96.

Ротштейн Г. А. Экспериментально-психологическое исследование эмоционально-волевой сферы невротиков. В кн.: Проблемы экспертизы трудоспособности и диагностики пограничных состояний. М., 1939, 91—110.

Рохлин Л. Л. Ипохондрические состояния при неврозах. В кн.: Неврозы. Петрозаводск, 1956, 132—140.

Рохлин Л. Л. О дифференциальной диагностике шизофрении, психопатии и психопатопоподобных состояний. Ж. невропат. и психиат., 1970, 2, 235—241.

Рохлин Л. Л. О некоторых принципиальных вопросах в учении о синдромах. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1971, 105—110.

Рохлин Л. Л., Зелева М. С., Дементьева Н. Ф. и др. О месте и значении синдромного критерия в лечении психотропными средствами психически больных. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 535—537.

Русецкий И. И. Клиническая вегетология. М., 1950.

Русецкий И. И. Вегетативные нервные нарушения. М., 1958.

Савенко Ю. С. Электроэнцефалографические реакции на фармакологические пробы как критерий терапевтической эффективности либриума. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, 476—479.

Савенко Ю. С. О структуре алексического синдрома. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1971, 227—230.

Савенко Ю. С., Дукаревич М. З. Взаимоотношение невротической и психотической тревоги по данным проективных методик. В кн.: Вопросы патопсихологии. М., 1970, 212—216.

Саркисов С. А. Преморбидные особенности и начальный этап ипохондрического развития личности. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1971, 545—547.

Свядош А. М. Неврозы и их лечение. М., 1971.



Серейский М. Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний. В кн.: Тр. института им. Ганнушкина. Вып. 4. М., 1939, 9—25.

Серейский М. Я. Стимуляторы нервной системы. М., 1943.

Скворцов К. А. Неврозоподобные состояния при заболеваниях внутренних органов. В кн.: Неврозы. Петрозаводск, 1956, 108—113.

Симонов П. В. Теория отражения и психофизиология эмоций. М., 1970.

Смулевич А. Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейролептическими средствами. Ж. невропат. и психиат., 1961, 2, 236—246.

Смулевич А. Б., Головань Л. И., Соколова Е. Д., Цудульковская М. Я. Общее и избирательное действие психолептиков при терапии шизофрении. В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 107—109.

Смулевич А. Б., Щирин М. Г. Проблема паранойи. М., 1972.

Снежневский А. В. О нозологической специфичности психопатологических синдромов. Ж. невропат. и психиат., 1960, 1, 91—108.

Снежневский А. В. О психофармакологии в психиатрии. Вестн. АМН СССР, 1961, 10, 82—86.

Снежневский А. В. О клинических закономерностях течения психических болезней. Вестн. АМН СССР, 1962, 1, 7—13.

Снежневский А. В. Общепатологическое и нозологическое в клинике шизофрении. Вестн. АМН СССР, 1971, 5, 3—6.

Снежневский А. В. Nosos et patos Schizophreniae. В кн.: Шизофрения. М., 1972, 5—15.

Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. М., 1935.

Соцевич Г. Н. Бред ревности в клинике психических заболеваний. Докт. дисс. М., 1971.

Страумит А. Я. Патогенез и диагностика неврозов с функ-



циональными нарушениями сердечной деятельности. Метод. письмо. Л., 1969.

Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. М., 1966.

Струковская М. М. К вопросу о лечении больных вялотекущей шизофренией с гипохондрическим синдромом. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1968, 115—117.

Сухарева Г. Е. К проблеме структуры и динамики детских конституционных психопатий (шизоидные формы). Ж. невропат. и психиат., 1930, 6, 64—74.

Сухарева Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Т. 2. М., 1959.

Сухарева Г. Е. Роль возрастного фактора в клинике детских психозов. Ж. невропат. и психиат., 1970, 10, 1513—1517.

Сухарева Г. Е. Спорные вопросы в определении понятия психопатии. Ж. невропат. и психиат., 1972, 10, 1516—1520.

Тарасов Г. К. Результаты клинического исследования действия аминазина при лечении психически больных. Ж. невропат. и психиат., 1956, 2, 146—155.

Теряева Н. Г. Лечение бессонницы минимальными дозами нейролентиков при сосудистых заболеваниях головного мозга с психическими нарушениями. Канд. дисс. М., 1969.

Тимофеев Н. И. О психофармакологии и ее отношении к другим методам терапии психозов. Ж. невропат. и психиат., 1958, 2, 129—136.

Толмасская Э. С. О первых механизмах координации соматических и висцеральных функций организма. М., 1964.

Трауготт Н. Н., Багров Я. Ю., Балонов Л. Я. и др. Очерки психофармакологии человека. Л., 1968.

Трифонов О. А. К динамике неврозов, начавшихся в детском возрасте. В кн.: Клиническая динамика неврозов и психопатий. Л., 1967, 87—100.

Тыклина Н. Г. О применении либриума (эленума) в психиатрической практике. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 651—653.

Урсова Л. Г., Яковлева Л. А. Границы терапевтической эффективности и общие принципы применения психофармакологических средств при нарушениях психической деятельности у больных инфарктом миокарда. В кн.: Современные психотропные средства. М., 1967, 29—32.

Ушаков Г. К. Клинические закономерности синдрома генеза в психиатрии. Ж. невропат. и психиат., 1968, 4, 575—581.



Ушаков Г. К. Особенности психики подросткового возраста. В кн.: Клиника заболеваний, физиология и гигиена в подростковом возрасте. М., 1971, 12—18.

Ушаков Г. К. Систематика пограничных нервно-психических расстройств. В кн.: Неврозы и пограничные состояния. Л., 1972, 9—18.

Фаворина В. Н. К клинике и психопатологии онейроидной кататонии. Ж. невропат. и психиат., 1956, 12, 942—949.

Федоров В. К. Неврозы, психопатии и реактивные психозы. Л., 1959.

Федотов Д. Д. Неврозоподобные состояния и функциональные соматические нарушения. В кн.: Вопросы клиники и лечения психических заболеваний. Кишинев, 1969, 13—19.

Федотов Д. Д. Невротические синдромы в начальной стадии психозов и их отграничение от неврозов. В кн.: Клиника, патогенез и лечение нервно-психических заболеваний. М., 1970, 32—36.

Фелинская Н. И. Реактивные состояния в судебно-психиатрической клинике. М., 1968.

Фелинская Н. И. О невротическом этапе реактивного психоза. Ж. невропат. и психиат., 1972, 3, 441.

Фелинская Н. И., Иммерман К. Л. Типы течения и исходов психогенной депрессии. Ж. невропат. и психиат., 1970, 4, 564—569.

Филимонов И. Н. Филогенез и онтогенез нервной системы. В кн.: Многотомное руководство по неврологии. Т. I, кн. 1, гл. I, М., 1955, 9—96.

Флейс Э. П. Нарушения двигательных функций при лечении пейролептическими препаратами. Докт. дисс. М., 1969.

Фрумкин Я. П. Краткая дифференциальная диагностика некоторых психических заболеваний. Киев, 1950.

Халецкий А. М. Уровни психической деятельности. М., 1970.

Хвиливицкий Т. Я. Фармакологический анализ динамики психопатологических синдромов и его использование для терапии. В кн.: 2 Всероссийск. съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, 547—549.

Хвиливицкий Т. Я. Некоторые вопросы теории и практики лечебного применения нейропсихотропных средств. В кн.: Современные нейропсихотропные средства в клинике психических и нервных заболеваний. Л., 1970, 5—64.

Хесин И. И. Применение спинокарба для лечения нейро-



лептической астении у больных шизофренией. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1971, 464—468.

Хорошко В. К. Учение о неврозах. М., 1943.

Четвериков Н. С. Лекции по клинике вегетативной нервной системы. М., 1948.

Шаповалов В. Е. Психологические реакции в период массовых стихийных бедствий. Здоровоохр. Туркменистана, 1969, 10, 40—42.

Шаргородский Л. Я. Вегетативная нервная система. М., 1938.

Шевалев Е. А. Течение и исход реактивных состояний, связанных с психической травмой. Ж. невропат. и психиат., 1937, 9, 3—21.

Шеффер Д. Г. Гипоталамические синдромы. М., 1971.

Шмарьян А. С. Основные вопросы взаимоотношений мозговой патологии и клинической психиатрии. В кн.: Тр. центр. института психиатрии. М., 1940, 9—21.

Шмидт Е. В. Изучение неврозов в институте неврологии АМН СССР, 1954, 3, 35—40.

Шмидт Е. В. К проблеме дифференциации и интеграции в невропатологии. Ж. невропат. и психиат., 1972, 3, 321—326.

Шпак В. М. Расстройства сна и их лечение при неврозах и некоторых неврозоподобных состояниях. Докт. дисс. М., 1968.

Штернберг Э. Я. Некоторые общие вопросы современного медикаментозного лечения психозов. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 25—35.

Штернберг Э. Я. Некоторые вопросы современного медикаментозного лечения психозов (т. н. психофармакология). В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1967, 11—13.

Эдельштейн А. О. К сужению границ шизофрении. В кн.: Тр. 2 Всесоюзн. съезда невропатологов и психиатров. М., 1937, 488—499.

Эфендиева Л. Г. Нозина (левомепромазин) как средство купирования возбуждения. Ж. невропат. и психиат., 1964, 10, 1553—1559.

Юдин Т. И. Неполноценность современного понятия «неврозы» с точки зрения патогенетической, клинической и лечебно-практической. В кн.: Тр. 1-го Укр. съезда невропатологов и психиатров. Харьков, 1935, 477—484.



Ющенко А. И. К учению о вегетатике органических нервных и душевных заболеваний. В кн.: Тр. 1-го Всесоюзн. съезда невропатологов и психиатров. М., 1929, 263—265.

Ющенко А. И. К структуре так называемых травматических неврозов. Ж. невропат. и психиат., 1931, 6, 112—123.

Ющенко А. И. Структура и классификация неврозов. В кн.: Тр. 1-го Укр. съезда невропатологов и психиатров. Харьков, 1935, 467—476.



Abry M., Piante M., Grossetete J. et al. Le lorazepam, nouveau derive benzodiazepinique Etude dans un service de gastroenterologie. *Lyon Med.*, 1971, 226, 17, 581—589.

Alexander F. Psychosomatic medicine. Londra, Allen, 1952.

Aleksandrowicz J. Zastosowanie Valium w psychiatrii. *Neurol., Neurochir. i Psychiat. Pol.*, 1965, 15, 4, 647—655.

Aleksandrowicz J. Oksazepam-WY 3498, nowa pochodna benzodiazepiny. *Psychiat. Pol.*, 1967, 17, 1, 73—78.

Amann E. Erfahrungsbericht über das Psychotherapeutikum Benactyzin. *Dtsch. ges. Wesen*, 1959, 14, 391—396.

Andersen T., Lingjaerde O. Nitrazepam (Mogadon) as a Sleep inducing Agent. An Analysis Based on a doubleblind Comparison with Phenobarbitone. *Brit. J. Psychiat.*, 1969, 115, 529, 1393—1397.

Anxiety and Tension—new Therapeutic Aspects. Basle, 1970.

Aresin L. Therapeutic Possibilities with the Use of Trioxazin a New Daily Sedative. *Z. Aerzt. Fortbild.*, 1963, 57, 111—114.

Arrigo A., Jann G., Tonali P. Some Aspects of the Action of Valium and of Librium on the Electrical Activity of the Rabbit Brain. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1965, 154, 2, 364—373.

(Ashby W.) Эшби. Конструкция мозга. М., 1962.

Assael M., Sulman F., Winnik H. Z. Clinical and Endocrinological Effects of Hydroxyzine. *J. Ment. Sci.*, 1960, 106, 1027—1030.

Baird H., Szekely E., Wycis H. et al. The Effect of Meprobamate on the Basal Ganglia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 67, 873—884.

Banziger R. F. Anticonvulsant Properties of Chlordiazepoxide, Diazepam and Certain Other 1,4-Benzodiazepines. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1965, 154, 1, 131—136.

Barnes J., MacCrea, Marshall P. Chemistry and Pharmacology of Esters of Methylpentynol and Related Compounds. *J. Pharmacol.*, 1958, 10, 315—324.

Bazil B., Blair A., Holmes S. The Action of Sodium 4-Hydroxybutyrate on Spinal Reflexes. *Brit. J. Pharmacol.*, 1964, 22, 318—328.

Bastian J. W. Classification of C.N.S. Drugs by a Mouse screening battery. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1961, 133, 347—364.

Baur W. Internistische Behandlung psychovegetativer Störungen. *Arzt. Praxis*, 1965, 17, 908—909.

Baeyer W. Über Prinzipien der Körperlichen Behandlung seelischer Störungen. *Nervenarzt*, 1959, 30, 1, 1—5.

Baeyer W., Häfner H., Kisker K. *Psychiatrie der Verfolgten*. Springer—Verlag. Berlin, 1964.

Bein H. Pharmacological Aspects of the Activity of Tacitin



Anxiety and Tension — New Therapeutic Aspects. Basle, 1970, 36—44.

Bell D. Dangers of Treatment of Status Epilepticus with Diazepam. *Brit. Med. J.*, 1969, 1, 5637, 159—161.

Berger F. The Chemistry and Mode of Action of Tranquilizing Drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 67, 685. Discuse. 699—700.

Berger F., Ludwig B. Meprobamate and Related Compounds. In: *Psychopharm. Agents*. Ed. M. Gordon. V. I. New York, 1964, 103—137.

Berger F., Kletzkin M., Margolin S. The Combined Action of Meprobamate and Benactyzine. *Med. & Pharm. Exptl.*, 1965, 13, 103—116.

Beyme F. Das neue Schlafmittel Mogadon und das Traumgeschehen. *Psychiat. & Neurol.*, 1965, 149, 136—141.

Birnbaum K. Der Aufbau der Psychose. Berlin, Springer, 1923.

Blackwell B., Shepherd M. Early Evaluation of Psychotropic Drugs in Man. *Lancet*, 1967, 2, 7520, 819—822.

Bobon J., Collard J., Breuret M. L'oxazepam ou MY 3498, un nouveau tranquillisant myorelaxant en traitement ambulatoire. *Acta Neurol. Belg.*, 1965, 5, 327—334.

(Böszörményi Z.) Бёссёрмени. К вопросу о применении и терапевтической оценке атарактических средств. *Венгер. мед.*, 1961, 1, 33—42.

Böszörményi Z., Solti G. Adatok a levomepromazin (Tizercin) pszihiatr alkalmazásához. *Ideggyog. Szle.*, 1966, 19, 9, 257—267.

Bongaerts C. Bilan de 198 traitement a use 5-2807 dans des neurotiques et psychotiques chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant. *Acta Neurol. Belg.*, 1964, 64, 11, 1081—1089.

Bonuzzi L., Roucardi G., Zuanazzi G. Nota preliminare su di nuovo farmaco ansiolitico; oxazepam. *Minerva Med.*, 1966, 57, 94, 1537—1538.

Borelli N., Marjerrison G. Diazepam in Long-term Chronic Schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.*, 1966, 122, II, 1292—1293.

Borsy I., Szanyi E., Lázár I. A trankvillansok visszaalata a hypermotor tájékosodási gatlason alapuló módszerrel. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, 1—2, 180—190.

Bostroem A. Zur Frage der Verworrenen Manie. *Arch. Psychiat., Nervenkr.*, 1926, 76, 671—703.

Bovet D. Développements récents de la psychopharmacologie. *Pure and Appl. Chem.*, 1963, 6, 385—405.

Bowes H. A. The role of Diazepam (Valium) in Emotional Illness. *Psychosomatics*, 1965, 6, 336—340.

(Brady J.) Бреди. Прямое действие некоторых веществ на ретикулярную формацию ствола мозга. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 119—141.

Bratfos O. Transition of Neuroses and Other Minor Mental Disorders into Psychoses. *Acta Psychiat. Scand.*, 1970, 46, 1, 35—49.

Bräutigam W. Reaktionen Neurosen Psychopathien. Stuttgart, 1969.

Buchel L., Levy J., Tanguy O. Actions centrales, Com-



parées de trois tranquillisants et d'un neuroleptique. *J. Physiol.*, 1966, 58, 4, 409—425.

(Bumke O., Schilder P.) Бумке, Шильдер. Современное учение о неврозах. Одесса, 1928.

Butten J., Cole W. Treatment of Emotional Disturbances in Clinic Patients. *J. Amer. Osteopath. Ass.*, 1965, 64, 813—816.

Campani N. The Barbiturates, Tranquillizers, Amphetamines and Hallucinogens and their Control in Switzerland. *Bull. Narcot.*, 1967, 192, 13—34.

(Cannon W.) Кэннон. Физиология эмоций. Л., 1927.

Carter C. Prozine Therapy in Emotionally Disturbed Patients. *Dis. Nerv. Syst.*, 1960, 21, 5, 278—281.

Case W., Rickels K., Bazilian S. Diphenylhydantoin in Neurotic Anxiety. *Amer. J. Psychiat.*, 1969, 126, 2, 254—255.

Cattell R. Personality and Motivation Structure and Measurement. New York, 1957.

Chapman A. Office Evaluation of Diazepam for Psychoneurotic Anxiety and Depressive Reactions. *Gybernat. J. Neuropsych.*, 1966, 2, 111—115.

Chapman W. Depth Electrode Studies in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Electrode Studies on the Unanesthetized Brain*. New York, 1969, 334—339.

Chiti F. Gli psicotropi in medicina interna: azione di un nuovo benzodiazepinico (nobrium). *Policlin. Sez. Prat.*, 1970, 77, 28, 901—911.

Cibeira J., Buzzi A. Treatment of Insomnia with a new Benzodiazepine Preparation Ro 4-5260. *Acta Psychiat. Psicol. Amer. Latina*, 1966, 12, 1, 33—38.

Collomb H., Miletto G. The Place of Meproamate in Neuropsychiatric Therapy. *Presse Med.*, 1957, 65, 69, 1551—1552.

Constantine J., Scriabine A., Smith S. et al., Antispasmodic and Vasodilator Activities of Doxepin. *J. New Drugs*, 196, 4, 249—257.

Corne S., Pickering R. A Possible Correlation Between Drug-induced Hallucinations in Man and a Behavioral Response in Mice. *Psychopharmacologia*, 1967, 11, 65—78.

Courvoisier S., Ducrot R., Fournel J. et al. Propriétés pharmacodynamiques générales de la levomepromazine (7044-RP) C.R. Soc. Biol., 1957, 651, 1378—1382.

Craen de O. Neuroses of therapeutique tranquillisante. *Scalpel*, 1964, 117, 1044—1050.

Degkwitz R. Leitfaden der Psychopharmakologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH. Stuttgart, 1967.

Delay J. Psychopharmacology and Psychiatry Towards a Classification of Psychotropic Drugs. *Bull. Narcot.*, 1967, 19, 1, 1—5.

Delay J., Deniker P., Harl J. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale élective (4560 RP). *Ann. Med.-Psychol.*, 1952, 110, 2, 112—117.

Delay J., Pichot P., Lemperiere Th. et al. L'emploi de la thioridazine en psychiatrie. *Encéphale*, 1964, 53, 1 bis, 192—195.

Delay J., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en psychiatrie. Paris, Masson, 1961.



Delgado J. Emotional Behavior in Animals and Humans. Psychiat. Res. Reports Am. Psychiat. Ass., 1960, 12, 259—266.

(Delgado J.) Дельгадо. Мозг и сознание. М., 1971.

Delteil P., Maerten S., Fromentin M. Originalité de l'action thérapeutique de la Dixyrazine en psychiatrie. Ann. Med. Psychol., 1969, 127, 1, 133—140.

Deniker P. Caracteristiques cliniques en se lection des neuroleptiques. Rev. Pathol. Comp. et med. Exp., 1969, 69, 801, 101—103.

Dereux J. Traitement des états neurotiques par le clorazepate. J. Sci. Med. Lille, 1970, 88, 4, 255—262.

Dubois J., Dacharry J., Demoures J. Un nouveau traitement en pratique psychiatrique courante: le Sédalium. Ann. Med. Psychol., 1970, 128, 1, 2, 276—293.

Duguay R., Bordeleau J., Tetreault J. Propriétés hypnotiques du nitrazepam. Can. Psychiat. Ass. J., 1967, 12, 186—196.

Dunlop E. Tybamate: a New Tranquillizer. Med. J. N. D., 1964, 2, 4, 115—117.

Durest W. Langzeitsbeobachtungen mit Adumbran aus einer psychiatrischen Fachpraxis. Dtsch. Med. J., 1966, 22, 674—767.

Elkes J. Subjective and Objective Observation in Psychiatry. New York, 1962.

Engel S., Diemath H., Lechner H. Influence of Drugs on the Deep and Surface Bioelectrical Activity During Stereotaxic Operation. EEG & Clin. Neurophysiol., 1966, 20, 267—272.

Ewald G. Das manisch-melancholische Irresein und die Frage der "Krankheitseinheit". Zschr. Neurol., 1921, 63, 64—93.

Ey H. Le problème de la pathogenese des neuroses et des psychoses. Paris, Desclee de Brouwer, 1930.

(Ey) H. Эй. Предисловие. В кн.: Л. Черток. «Гипноз», Париж — М., 1972, 8—9.

Eysenck H. Drugs and Personality. Theory and methodology. J. Ment. Sci., 1957, 103, 430, 119—131.

Feinblatt T., Feinblatt H., Ferguson E. A New Antiphobic Agent, Benactyzine. Dis. Nerv. Syst., 1958, 19, 394—399.

Ferguson K., Ban T., Lehmann H., Lee H. Etude Comparative de la propertiazine dans le contrôle du Comportement antisocial. Un. Med. Can., 1967, 96, 448—449.

Floris V. L'impiego del 2-metil-2-N-propil-1.3 propandiol dicarbamate in psichiatria. Minerva Med., 1956, 47, 1455—1457.

Flügel F., Bente D., Molitoris B. On The Role of Thioridazine in the Pharmacotherapy of Depressive Diseases. Med. Exp., 1960, 2, 153—157.

Franke K. Zur Behandlung von Phobien mit einem neuen Anxiolytikum. Arzneimit. Frsch., 1968, 18, 12, 1570—1571.

Freyhan F. Clinical and Investigative Aspects. Psychopharmacol. frontiers. Ed. N. S. Kline. London, 1959, 7—15.

Freyhan F. The Influence of Specific and Nonspecific Factors on the Clinical Effects of Psychotropic Drugs. Neuro-Psychopharmacol. V. 2. Amsterdam, 1961, 189—203.

Freyhan F. Use and Misuse of Psychoactive Drugs. 5 Congr. Mundial de psiquiat. Mexuco, 1971, 12.



Gabriel E. Valium in der nervenärztlichen Praxis. Wien. Med. Wschr., 1966, 116, 877—879.

Galambos M. The Long-term Use of Valium. Amer. Psychiat., 1965, 121, 811—816.

Gallant M. Materials of Symposium on Psychopharmacology of Academy of Psychosomatic. Med. Freeport. Grand Bahama, Island, 1968, 8.

(Galushko P.) Галушко. Терапевтические возможности препаратов бензодиазепиновой группы. Polfa, Варшава, 1972, 1, 10—15.

Gardner L. Handbook of Social Psychology. Cambridge, 1954.

Gassicke J., McPherson F. A Sequential Trial of Wy 3498 (oxazepam). Brit. J. Psychiat., 1965, 113, 475, 521—525.

(Gastaut A., Roger A.) Гасто, Роже. Участие основных функциональных структур головного мозга в механизмах высшей нервной деятельности. В кн.: Электроэнцефалографическое изучение высшей нервной деятельности. М., 1962, 18—41.

(Gellhorn E.) Гельгорн. Ретикулярные функции автономной нервной системы, их значение для физиологии, психологии и нейропсихиатрии. М., 1948.

(Gellhorn E., Loofbourrow G.) Гельгорн, Луфборроу. Эмоции и эмоциональные расстройства. М., 1966.

Gerard J., Labaie J., Gerard G. Action de l'inhibitrice du sulpride dans les psychoses et les neuroses. Gas. Med. Fr., 1970, 77, 14, 3101—3105.

Giordana C., Liotta A. Modificazioni comportamentale e comiziali mediante attenuazione della tension affettiva. Neuropsychiatria, 1966, 22, 1, 135—148.

Goldberg S., Schooler N., et al. Sex and Race Differences in Response to Drug Treatment Among Schizophrenics. Psychopharmacologia, Berl., 1966, 9, 31—48.

Gomez de Araujo H. L'angoisse nevrotique et son traitement. Ann. Med.-Psychol., 1968, 126, 2, 1, 25—40.

Goshen C. A Systematic Classification of the Phenomenology of Emotions. Psychiat. Quart., 1967, 41, 3, 483—495.

Green J. The Hippocampus. Physiol. Rev., 1964, 4, 561—593.

Green A. La psychopharmacologie: ouvertures, impasses, perspectives. Evolut. Psychiat., 1966, 31, 4, 681—705.

Grimberg L., Grimberg S., Pilet G., Richet L. Contribution à l'étude clinique de la trioxazine chez l'adulte et l'enfant. Gaz. Med. Fr., 1967, 74, 22, 3971—3977.

(Gruter W.) Грютер. Тацитин — фармакологические и клинические данные. В кн.: Материалы междунар. симпозиума по тацитину. М., 1972, (в печати).

Gundlach R. Double-blind Outpatient Study of Diazepam (Valium) and Placebo. Psychopharmacologia, 1966, 9, 81—92.

Guyotat J. Situation actuelle des tranquillisants. Actual. Therapeutique psychiat. Paris, 1963, 321—332.

Haase H., Blankenburg-Zahn M., Koester H. Zur Frage der therapeutischen Wirksamkeit eines Neuroleptikums bei chronisch Schizophrenen mit Dosierungen oberhalb und unterhalb der neuroleptischen Schwelle. Int. Pharmacopsychiat., 1969, 3, 1—12.

Haider J. A Comparative Trial of Ro-6270 and Amitryptiline



in Depressive Illness. Brit. J. Psychiat., 1967, 113, 502, 993—998.

Hamburg D., Sabshin M., Board F. et al. Classification and Rating of Emotional Experiences. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 79, 415—426.

Hamon J., Paraire J., Velluz J. Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. Ann. Med.-Psychol., 1952, 110, 1, 3, 331—335.

Hanlon T., Ota K., Kurland A. Comparative Effects of Fluphenazine, Fluphenazine-Chlordiazepoxide and Fluphenazine-Imipramine. Dis. Nerv. Syst., 1970, 31, 3, 171—177.

Harrer G. Zur Methodik der klinischen Prüfung von Schlafmitteln. Erfahrungen mit 1,3-di-hydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. Arzneimit. Forsch., 1965, 15, 1152—1154.

Haskovec L. Problem vyhodnocovani léčebných výsledků v psychiatrii. Csl. Psychiat., 1957, 53, 145—156.

Haymonte M., Peitzenmeyer J., Wurtz D. Etude clinique d'un nouvel inducteur de sommeil; le I. H. 0 40—3C. Ann. Med.-Psychol., 1966, 124, 5, 670—677.

Heller G., Walton D., Black D. Meproamate in the Treatment of Tension States. J. Ment. Sci., 1957, 103, 581—588.

Heller H. Schlafstörungen bei endogenen Depressionen und ihre Behandlung. Med. Klinik, 1966, 61, 29, 1156—1158.

Hesbacher P., Rickels K., Weise C. Target Symptoms. A Promising Improvement Criterion in Psychiatric Drugs Research. Arch. gen. Psychiat., 1968, 18, 595—600.

Hess W., Akert K. Experimental Data on Role of Hypothalamus in Mechanism of Emotional Behavior. Arch. Neurol. & Psychiat., 1955, 73, 127—129.

Hoche H. Die Bedeutung der Symptomenkomplexe in der Psychiatrie. Zschr. Neurol. & Psychiat., 1912, 12, 540—551.

Hoff H., Hofmann G. In: Almanach für ärztliche Fortbildung. Hrsg. W. Shulte. München, Lehmanns, 1963, 253—266.

Hoff H., Hoffmann G. Der Fortschritt und die Begrenzung der psychopharmakologischen Therapie. Psychiat. Neurol. med. Psychol., 1967, 19, 12, 441—446.

Hollister L., Bennett J., Kimbell G. et al. Diazepam in Newly Admitted Schizophrenia. Dis. Nerv. Syst., 1963, 24, 12, 1—4.

(Horvat I.) Хорват. Удлиненный с помощью диазепама наркоз комбревином. Известия и новости о венгр. фарм. пром-ти, 1972, 27, 1.

Houck J. Combined Therapy in Anxiety—Depressive Syndromes. Dis. Nerv. Syst., 1970, 31, 6, 421—426.

Jackson J. Eine Studie über Krämpfe. Berlin, 1926.

(Janet P.) Жанэ. Неврозы. М., 1911.

(Janet P.) Жанэ. Неврозы и фиксированные идеи. Спб., 1903.

Janecek J., Vestre N., Schiele, Zimmermann R. Oxazepam in the Treatment of Anxiety States a Controlled Study. J. Psychiat. Res., 1966, 4, 3, 199—205.

(Jasper H.) Джаспер. Современное представление о восходящем активирующем действии ретикулярной субстанции. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 286—297.

(Jebek Z., Benaur M.) Жебек, Бенсур. Исследование обмен-



на веществ под действием триоксазина меченого C-14. Венгр. мед., 1967, 22, 23—28.

Jugerman A. Pinoxepin. An Active Dibenzoxepin Antipsychotic. *Curr. Ther. Res.*, 1966, 8, 244—248.

Kaim S., Rosenstein J. Anticonvulsant Properties of a New Psychotherapeutic Drug. *Dis. Nerv. Syst., Suppl.* 21, 1960, 2, 46.

Kalinowsky L. The Place of the Older and Newer Somatic Treatment. Montreal, 1961.

Kalinowsky L., Hoch P. Somatic Treatment in Psychiatry. Pharmacotherapy: Conclusive, Insulin, Surgical and Other Methods. New York—London, 1961.

Kähler H. Störwirkungen von Psychopharmaka und Analgetika. Stuttgart, 1967.

Kallwass W. Der Psychopath. Berlin, Springer, 1969.

Kammerer Th., Singer L., Mangold R., Declercq H. Etude de l'action du Ro—5360 (Mogadon). *Encéphale*, 1965, 54, 532—545.

(Kardoch D., Varga K.) Кардош, Варга. Сравнение триоксазина с другими атарактическими средствами. В кн.: Совместная сов.-венгр. конференция посвященная изучению психотропных препаратов. Будапешт, Медимпэкс, 1967, 116—123.

Kielholz P. Klinik, Differentialdiagnostik und Therapie depressiven Zustandsbilder. Berlin, 1959.

Kielholz P. Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker. München, Lehmanns, 1965.

Kielholz P., Poldinger W. Die medikamentöse Depressionsbehandlung in Klinik und Praxis. *Prakt. Arzt.*, 1966, 20, 259—273.

Kissen M. Management of Psychomotor Agitation in Acute Alcoholism. A Double-Blind Study Using Chlordiazepoxide. *Dis. Nerv. Syst.*, 1965, 26, 6, 364—368.

Klein D. E. Discussion of Psychotropic Effect of Diphenylhydantoin (DPH). *Int. J. Neuropsychiat.*, 1967, 3, 2, 63—83.

Kletzkin M. Neuropharmacological Properties of a New Tranquillizing Agent, Tybamate. *Fed. Proc.*, 1964, 23, 197—202.

Kline N. Clinical Experience with Iproniazide (Marsilid). *J. Clin. Exp. Psychopath.*, 1958, 19, 2, 72—78.

Kline N. Pharmaceuticals in the Treatment of Schizophrenia. 2 Int. Congr. Psychiat., Zürich, Bd. I. 1959, 207—214.

Knapp J. A Multiple Approach to the Management of Depression-Tension States. *Psychosomatics*, 1965, 6, 3, 166—170.

Kochman R., Zürich J., Aviv T. Über Diagnose und Prognose, besonders der Psychopathie, in der Kinderpsychiatrie. *Acta paedopsychiat.*, 1963, 30, 21—28.

Kolle K. Einführung in die Psychiatrie. Stuttgart, Thieme, 1969.

Komlos E., Petöcz L. Castropin synergismusa. *Acta Phys. Acad. Sci. Hung.*, 1961, 19, 1, 179—186.

(Kowatsch L.) Ковач. Результаты терапевтического применения эуноктина. Венгр. фармакотер., 1971, 3, 167—170.

Kraepelin E. Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena, 1892.



Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. Zschr. Neurol. & Psychiat., 1920, 62, 1—29.

(Kreindler A.) Крейндлер. Астенический невроз. Бухарест, 1963.

(Kreindler A.) Крейндлер. Астенический невроз. Клин. мед., 1973, 1, 31—35.

(Kretschmer E.) Кречмер. Строение тела и характер. М., 1930.

Kretschmer E. Körperbau und Charakter. Berlin, Göttingen-Heidelberg, 1961.

(Kühne G.) К вопросу о постановке дифференциальных показаний в психиатрической фармакотерапии. Венгр. мед., 1966, 21, 7.

Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G-22355). Schweiz. med. Wschr., 1957, 87, 1135—1140.

(Kuntz E.) Кунц. Клиническое применение кветидина. Венгр. мед., 1966, 19, 31—38.

(Laborit H.) Лабори. О поисках основ психофизиологии. Психиатрические и психофармакологические заметки. Ж. невропат. и психиат., 1958, 5, 573—574.

Laborit H., Huguenard P. L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques. Presse Med., 1951, 59, 64, 1329—1334.

Laburt H. Appraisal of Drug Therapy. Dis. Nerv. Syst., 1959, 20, 5, 2, 93—96.

Lader M., Wing L. Comparative Bioassay of Chlordiazepoxide and Amylobarbitone Sodium Therapies in Patients with Anxiety States Using Physiological and Clinical Measure. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1965, 28, 414—425.

Lambert P., Revol L. Classification psycho-pharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Presse Med., 1960, 68, 41, 1509—1511.

Lambert P., Revol L. Classification des neuroleptiques. Laval Med., 1966, 37, 9, 956—967.

Lambert P., Guyotat J. Le Diazepam. Actualités de thérapeutique psychiatrique. Paris, 1967, 133—162.

Lanoir J., Killiam F. Action de deux diazépines sur le cycle "veille-sommeil" de chats en préparation chronique. J. Physiol. Fr., 1966; 58, 5, 554—555.

Lapolla A. High Dosages of Hydroxyzine in Treatment Institutionalized Mental Patients. Clin. Med., 1961, 8, 7, 1332—1334.

Leder S., Kluczek M., Kuliszkiwicz D. Wyniki leczenia nerwic dwiema metodami w swietle badan katamnestycznych. Psychiat. Pol., 1968, 2, 5, 521—530.

(Legotzky T.) Легоцки. В кн.: Триоксазин. (Документация Медимпэкс). Будапешт, 1964.

Lemere F. Habit Forming Properties of Meproamate. Arch. Neurol. & Psychiat., 1956, 76, 205—206.

Leonhard K. Akzentuierte Persönlichkeiten. Berlin, 1968.

Lewis W. Iatrogenic Psychotic Depressive Reaction in Hypertensive Patients. Amer. J. Psychiat., 1971, 127, 10, 1416—1417.

Liedtke U., Schilling R. Pharmakotherapie der Psycho- sen und Psychoreaktiven Störungen. Landarzt, 1967, 43, 6, 252—262.



(Lilli J.) Лили. Мотивированное поведение при раздражении подкорковых структур. В кн.: Механизмы целого мозга. М., 1963, 232—247.

Lindemann E., Felsing J. Drug Effects and Personality Theory. *Psychopharmacologia*, Berl., 1961, 2, 69—92.

Lison M., Fassoni L. Emprrege de mogadon endovenose em pacientes epiléticos. Estudo clinico electroencefalografico. *Arch. Neuro-psychiat.*, 1968, 26, 4, 351—362.

Ludwig B., Piech E. Some Anticonvulsant Agents Derived from 1,3-propanediols. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, 73, 5779—5782.

MacDowall A., Owen S., Roben A. A Controlled Comparison of Diazepam and Amylobarbitone in Anxiety States. *Brit. J. Psychiat.*, 1966, 112, 629—631.

MacLeen P. The Limbic System and its Hippocampal Formation. *J. Neurosurg.*, 1954, 11, 29—44.

Maddocks P. A Five Year Following of Untreated Psychopaths. *Brit. J. Psychiat.*, 1970, 116, 534, 511—515.

Magyar I. Trioxazin hatasa az EEG-re es klinikai körképre. *Ther. Hung.*, 1960, 8, 3—4.

(Mails V.) (Майлс В.). Измерение ценности научной информации. *Зарубеж. радиоэлектроника*, 1965, 1, 68—75.

Majkowski J., Bittener-Manicka M., Mrozek R. Ocena elenium jako leku wspomagajacego w leczeniu padaczki. *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.*, 1968, 5, 605—610.

Marchais P. La chimiotherapie dans les névroses. *Rev. Franc. Pharm.*, 1968, 3, 10, 61—66.

Margolin S. Pharmacodynamic Studies with Tymbamate (2-methyl-2-propyl-trimethylene butyl-carbamate). *Fed. Proc.*, 1964, 23, 187—197.

Margolin S., Perlman P., et al. A New Class of Hypnotics, Unsaturated Carbinols. *Science*, 1951, 114, 384—385.

Mayer-Gross W. Die Schizophrenie. *Handb. Geisteskranken*. Bd. 9. Berlin, 1932, 526—532.

Meduna L. Oneirophrenia the Confusional state. Urbana, 1950.

(Mills F.) Миллс Ф. Статистические методы. М., 1958.

Mironi E., Violante A. Considerazioni cliniche sull'azione di un nuovo derivato benzodiazepinico, il Nobrium, sulle cenestopatie. *Riv. Sper. Freniat.*, 1968, 92, 6, 1916—1922.

Miyke H. Electrophysiological Studies on the Action of Chlordiazepoxide in Cats. *Psychiat. Neurol. Jap.*, 1965, 67, 992—1004.

Monroe R., Dale R. Chlordiazepoxide in the Treatment of Patient with Activated EEG's. *Dis. Nerv. Syst.*, 1967, 28, 6, 391—396.

Müller J., Schlittler E., Bein J. Reserpin, the Sedative Principle of Rauwolfia Serpentina Benth. *Experientia*, 1952, 8, 338—345.

Muhlfeider W., Garcia G., Eaton H. Meproamate as an Aid in Psychotherapy. *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, 20, 12, 587—590.

Nemtchine T., Tupitsine J. L'experimentation du theralène dans le traitement des nevroses. *Rev. Int. Serv. Santé Armées*. 1968, 41, 5, 443—449.

Okihiro M. Intravenous Diazepam (Valium) in the Treatment of Status Epilepticus. *Straub Clin. Proc.*, 1968, 34, 2, 46—49.

Olds J. A Preliminary Mapping of Electrical Reinforcing Ef-



fects in the Rat Brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1956, 49, 281—285.

Olds J. Self-Stimulation of the Brain. *Science*, 1958, 127, 315—324.

Park L., Imboden J. Clinical and Heuristic Value of Clinical Drug Research. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1970, 151, 5, 322—340.

Pavlik A. Új magyar minor trankvillans (Quietidin) alkal-mazasa üzemegeszsegügyi vonatkozásban. *Gyogyszereink*, 1966, 16, 7, 311—315.

Pennington V. Use of Miltown (Meproamate) with Psy-chotic Patients. *Am. J. Psychiat.*, 1957, 114, 257—260.

(Penfield W., Jasper G.) Пенфильд, Джаспер. Эпилепсия и функциональная анатомия — головного мозга человека. М., 1958.

Peters U., Boeters U. Valium-Sucht. *Pharmakopsychiat.*, 1970, 3, 6, 339—348.

Petrowitsch N. Zur differenzierten Behandlung der Dep-ressionenzustände. *Med. Welt*, 1961, 50, 2657—2666.

Petrowitsch N. Abnorme Persönlichkeit en. Basel, 1966.

Petrowitsch N., Baer R. Zylothymie (1964—1969). *Pharmakotherapie. Frschr. Neurol. Psychiat.*, 1970, 38, 12, 650—692.

Pitts N. Summary of Clinical Research Data of Doxepin. Materials Symposium Psychopharm. Acad. Psychosom. Med. Grand Bahma, Island, 1968, 8, 73—85.

Pöldinger W. Klinische Erfahrungen mit dem Librium Ana-logen (Valium) bei psychotischen Zustandsbildern. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1963, 92, 2, 510—514.

Pöldinger W. Zur Klassifizierung der in der Depressions-behandlung gebräuchlichen Psychopharmaka. *Wien Z. Nervenheilk.*, 1966, 24, 1—2, 128—139.

Pöldinger W. Aspects of Anxiety. Anxiety and Tension — New Therapeutic Aspects. Basel, 1970, 7—21.

(Pöldinger W.) Пёльдингер. Клиническое применение и клас-сификация антидепрессантов. В кн.: Терапия депрессий. М., 1970, 10—22.

Pollard L. Combined Effects of Chlorpromazine and Mepro-bamate in Chronically Disturbed Psychotic Patients. *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, 20, 427—429.

Principles of Psychopharmacology. Ed. W. G. Clark and del Gui-dice. New York—London, 1970.

Rallo-Pique E., Henking R. Experimentation clinique et électroencephalographique du diazepam intraveineux chez les ma-lades épileptiques. *Psychiat. Neurol.*, 1965, 150, 14—229.

Randall L., Schallek W., Heise G. et al. The Psy-chosedative Properties of Methaminodiazepoxide. *J. Pharmacol. & Exptl. Ther.*, 1960, 129, 163—171.

Randall L., Heise G., Schallek W. et al. Pharma-cological and Clinical Studies on Valium, a New Psychotherapeutic Agent of the Benzodiazepine Class. *Curr. Ther. Res.*, 1961, 3, 9, 405—425.

Randall R., Schallek W., Schackel et al., Zur Pharmakologie von Mogadon, einem Schlafmittel mit neuartigem Wirkungsmechanismus. *Schweiz. med. Wschr.*, 1965, 95, 10, 334—337.

Rees L. Indication for the Use of Drugs in the Treatment of Psychiatric Disorders. *Postgrad. Med. J.*, 1963, 39, 48—52.



Reimer F. Vergleichende Untersuchungen über den Wirkungsprofil einiger Benzodiazepinderivate. *Arzneimit.-Forsch.*, 1968, 18, 1568—1569.

Research in Psychopharmacology. WHO Chron., 1967, 21, 11, 463—467.

Research in Psychopharmacology. W. H. O. Techn. Rep. Ser. N 371, 1967.

Ribbentrop A., Schaumann W. Pharmacological Investigations with Doxepine an Antidepressant with Central Anticholinergic and Sedation Effects. *Arzneimit. Forsch.*, 1965, 15, 863—868.

Rickels K., Clark T., Ewing J. et al., Evaluation of Tranquilizing Drugs in Medical Outpatients. *J.A.M.A.*, 1959, 171, 1649—1656.

Rickels K. Placebo-Therapy. *Int. Phramakopsychiat.*, 1969, 3, 3—4, 196—202.

Rickels K., Gordon P., Jenkins B. et al. Drug Treatment in Depressive Illness (amitriptyline and chlördiazepoxide in two neurotic populations). *Dis. Nerv. Syst.*, 1970, 31, 1, 30—42.

The Road to Controls: Barbiturates, Amphetamines, Tranquillizers and Hallucinagens. *Bull. Narcot.*, 1967, 19, 1, 15—19.

Rochford J., Detre T., Tucker G., Harrow M. Neuropsychological Impairments in Functional Psychiatric Diseases. *Arch. gen. Psychiat.*, 1970, 22, 2, 114—119.

Rogers S. Psychotropic Drugs and Fertility. *Practitioner*, 1966, 196, 570—573.

Roldan E., Escobar A. Control of Convulsive Activity and the Effects on Afferent Transmission Produced by Methamindiazepoxide. Experimental Study in the Cat. *Bol. Inst. Estud. Med. Biol.*, 1961, 19, 125—153.

Rossi R., Benettos, Arcooli J., Gabriello F. Aspects sociologiques de la thérapeutique neuroleptique ambulatoire en Italie. *Hyg. Ment. Sypp. Encephale*, 1969, 58, 2, 33—50.

Scassera B. Place of an Anti-Anxiety Agent in General Practice. *Dis. Nerv. Syst.*, 1965, 26, 511—515.

Schallek W., Kuehn A. Effects of Psychotropic Drugs on Limbic System of Cats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, 105, 115—117.

Schepherd M., Lader M., Rodnight R. *Clinical Psychopharmacology*. London, Univ. Press, 1968.

Scherzer E. Klinische Anfallskupierung mit Pseudonormalisierung im EEG durch Valium. *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1967, 24, 4, 330—337.

Schettin E., Giacanelli M., Longo E. Attività antiepilettica del mogadon, farmace della serie benzodiazepinica. *Clin. Psiciat.*, 1967, 3, 1, 73—81.

Schmitt W. *Psychiatrische Pharmakotherapie*. Heidelberg, 1965.

Schrappé O. Klinische Untersuchungen mit Wy-4036 einem neuartigen Tranquilizer. *Arzn. Forsch.*, 1971, 21, 7a, 1079—1082.

Schultz J. *Grundfragen der Neurosenlehre*, Stuttgart, 1955.

Schulz H. Zur Behandlung des Status epilepticus. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.*, 1970, 22, 1, 29—32.

Schulze H. Entwicklungsrichtungen und Perspektiven der Psychopharmakotherapie. *Z. ärztl. Fortbild.*, 1970, 64, 20, 1033—1038.



Segundo J., Arana R., French J. Behavioral Arousal by Stimulation of the Brain in the Monkey. *J. Neurosurg.*, 1955, 12, 506—613.

Segundo J., Naquet R., Arana R. Subcortical Connection from Temporal Cortex of Monkey. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1955, 73, 515—521.

Sen-Jacobsen C., Torkildsen A. Depth Recording and Electrical Stimulation in the Human Brain. *Electrical Studies on the Unanesthetized Brain*. N. Y., Hoeber, 1960, 275—287.

Seri I. Tüdögümkores betegekek Trioxazin kezeless. *Gyogyszereink*, 1962, 2, 15—19.

Shagass Ch. Anxiety Depression and the Photically Driven Electroencephalogram. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1955, 74, 1, 3—10.

Shagass Ch. Cerebral Cortical Reactivity in Psychotic Depressions. *Arch. gen. Psychiat.*, 1962, 6, 3, 235—242.

Shalowitz M. Evaluation of an Ataraxic (hydroxyzine) in Long-term-Therapy. *Int. Rec. Med.*, 1961, 174, 6, 357—361.

Shepherd M., Wing L. Pharmacological Aspects of Psychiatry. *Advances in Pharmacology*, 1962, 1, 227—276.

(Sherrington C.). Шеррингтон. Интегративная деятельность нервной системы. Л., 1969.

Sigwald J., Henne M. et al., Activité d'une nouvelle phenothiazine en psychiatrie et en neurologie. *Presse Med.*, 1956, 64, 87, 2011—2014.

Smelson J., Foy J. Evaluation of Injectable Thioridazine in Acute Psychotic Disorders. *Dis. Nerv. Syst.*, 1962, 23, 1, 36—39.

Sommer R. Diagnostik der Geisteskrankheiten, Berlin-Wien, Urbans & Schwarzenberg, 1901, 5, 281—298.

Specht G. Zur Frage der exogenen Schädigungstypen. *Zschr. Neurol. & Psychiat.*, 1917, 19, 104—116.

Stach K., Pöldinger W. Strukturelle Betrachtungen der Psychopharmaka; Versuch einer Korrelation von chemischen Konstitution und klinischen Wirkung. *Progr. Drug Rev.* Bd. 9. Basel, Birkhäuser, 1966, 130—190.

Stephens J., Shaffer J. A Controlled Study of the Effects of Diphenylhydantoin on Anxiety, Irritability and Anger in Neurotic Outpatients. *Psychopharmacologia*, 1970, 17, 2, 169—181.

Sternbach L., Fryer H., Metleziez W. et al. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. VI. Halo-methyl, and methoxy-substituted 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones. *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 3788—3796.

Sternbach L., Fryer R., Keller O. et al. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. X. Nitro-substituted 5-phenyl-1,4-benzodiazepine derivatives. *J. Med. Chem.*, 1963, 6, 261.

Sternbach L., Randall L., Dustafson S. 1,4-benzodiazepines. (Chlordiazepoxide and related compounds). *Psychopharmacological Agents*. V. I. New York, Acad. Press, 1964, 137—233.

Strassman N. Treatment of the Chronic Alcoholic. *Gen. Psychiat.*, 1968, 38, 2, 84—90.

Swinyard E., Castellion A. Anticonvulsant Properties of Some Benzodiazepines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1966, 151, 369—375.

Szobor A. Über die Einteilung der somatogenen Neurosen



und die diazepam (Seduxen) — Dauerbehandlung. Ther. Hung., 1969, 17, 1, 19—24.

Taeschler M., Schlager E. Psychopharmaka. Schweiz. Apoth-Ztg., 1961, 99, 683—701.

Taeschler M., Schlager E. Psychopharmaka. 2. Tranquilizers. Schweiz. Apoth-Ztg., 1962, 100, 61—86.

Taylor W. A Comparative Determination of Side Effects Associated with the Oral Use of Three Anticholinergic-Psychotropic Drugs. Int. Z. Klin. Pharmacol., 1970, 3, 1, 1—13.

(Темков И., Киров К.) Темков, Киров. Клиническая психофармакология. София — Москва, 1971.

(Темков И.) Темков. Фармакологични и терапевтични аспекти на един нов транквилизатор Benzocetamin (Tacetin). Сввр. мед., (София), 1971, 22, 1, 7—10.

Tucker K., Wilensky H. A Clinical Evaluation of Meproamate Therapy in a Chronic Schizophrenic Population. Amer. J. Psychiat., 1957, 3, 698—703.

Turner W. The Usefulness of Diphenylhydantoin in Treatment of Non-Epileptic Emotional Disorders. Int. J. Neuropsychiat., 1967, 3, 2, Suppl., 8—20.

Uhlenhuth E., Canter A., Neustadt J., Payson H. The Symptomatic Relief of Anxiety with Meproamate, Phenobarbital and a Placebo. Am. J. Psychiat., 1959, 115, 905—910.

Van Houtte J., Bousser M. Attitudes thérapeutiques devant un syndrome confusionnel. Rev. Med., 1971, 12, 28, 1795—1804.

(Van der Varden) Ван дер Варден. Корреляция. Ковариация и коэффициент корреляции. В кн.: Математическая статистика. М., 1960, 358—394.

Vane J. A Plan for Evaluating Potential Drugs. Evaluation of Drug Activities. Pharmacometrics. V. I. London, 1964, p. 23—47.

Varga E. Alcoxybenzamidon szintezise és farmakologiai tanulmányozása. Biochem. Pharmac., Budapest, 1962, 2, 651—667.

Velloso F., Paprocki J. Reduction of Treatment obstructing Anxiety with Oxazepam. Folia med., 1967, 54, 6, 103—109.

Vencovsky E., Peterová E., Baudis P. Dosavadni klinické zkušenosti s aplikací clothiapinu (entumin). Csk. Psychiat., 1970, 66, 2, 93—97.

Vinar O., Taussigova D. Terapeutický uoinek diazepam u psychoz. Aktiv. Nerv. Sup., 1966, 8, 4, 441—444.

Viu Kari M., Toivakka E. Doxepin — ett nytt anxiolytiskt antidepressivum. Nord. Psykiat. T., 1970, 24, 2, 147—151.

Voitechovsky M., Rysanek K., Vitek V. Experimental Psychoses Due to High Doses of Benactyzine. Psychiat. & Neurol., 1960, 139, 6, 406—415.

Volzke E., Doose H., Stephan E. The Treatment of Infantile Spasms and Hypoarrhythmia with Mogadon. Epilepsia, 1967, 8, 1, 64—70.

Vondracek V., Prokupek J., Fischer R., Ahrenbergova M. Recent patterns of addiction in Czechoslovakia. Brit. J. Psychiat., 1968, 114, 508, 285—292.

Walkowski J. A trioxazin alkalmas glaukomas betegek koseleseban. Szemeszet., 1963, 100, 2, 110—113.

Wardaszko-Lyskowska M. Badania kliniczne nad Mo-



gadonem srodkiem regulujacym zaburzenia snu. Psychiat. Pol., 1969, 3, 1, 53—58.

Weitbrecht H. Depressive und Manische endogene Psychosen. Psychiat. Legenwart., 1960, 2, 73—118.

Weisfogel J., Dickes R., Simons R. Diagnostic Concepts Concerning Patients Demonstrating Both Psychotic and Neurotic Symptoms. Psychiat. Quart., 1969, 43, 1, 85—122.

Weltner W., Pölcz L. Uj hazai tranquillans; a trioxazin öszechasonlito klinikai vizsgalata. Gyogyszereink, 1961, 51, 2, 1—7.

Wilhelm M., Schmidt P. Synthese, Eigenschaften von 1-Aminoalkyldibenzo (b, e) bicyclo (2. 2. 2) octadienen. Helv. chim. Acta., 1969, 52, 1385.

Wilson L. Oral Diazepam in the Treatment of Spasticity in Paraplegia. A doubleblind trial and subsequent impressions. Scot. Med. J., 1966, 11, 2, 46—51.

(Winer P.) Вiner Кибернетика. М., 1958.

Winkelmann N. Evaluation of Two Ataractic Agents: Experience of One year with Prochlorperazine and of Seven Month with Benactyzine. Dis. Nerv. Syst., 1959, 20, 27—30.

Yoshioka S., Hasegawa G. Zur physischen und psychischen Abhängigkeit von Meprobramat. Pharmakopsychiatrie, 1970, 3, 2, 122—127.

Zabor I. Oxazepam in Psychoneuroses and "anxiety bound" psychoses. Dis. Nerv. Syst., 1969, 30, 10, 688—692.

Zapletalék M. Diazepam v psychiatrické ambulanci. Aktiv. Nerv. Sup., 1966, 8, 4, 459—460.

Zapletalék M. Dixyrazine (Esucos) v léčbe neurez s prevahou anxiosni a depresivni symptomatologie. Zelezn. Zdrav., 1970, 13, 3, 110—117.

(Zigmund A). Зигмунд. В кн.: Триоксазин. (Документация Медимпэкс). Будапешт, 1964.



## О Г Л А В Л Е Н И Е

Предисловие . . . . .	5
Введение . . . . .	8
 ГЛАВА ПЕРВАЯ. Современные представления о транквили- заторах и их месте среди других психотропных средств . . . . .	
Основная направленность психотропного действия . . . . .	15
Показатели клинической активности . . . . .	16
Классификация транквилизаторов и их основные предста- вители . . . . .	41
	70
 ГЛАВА ВТОРАЯ. Сравнительная характеристика клинического действия траквилизаторов . . . . .	
Многомерный («мновекторный») анализ клинического действия . . . . .	133
Оценочная шкала выраженности основных показателей клинической активности траквилизаторов . . . . .	144
«Профили действия» траквилизаторов . . . . .	148
	167
 ГЛАВА ТРЕТЬЯ. Клинический и клинико-экспериментальный анализ механизмов действия траквилизаторов . . . . .	
Клинический анализ механизмов действия . . . . .	184
Некоторые клинико-экспериментальные сопоставления по- казателей действия . . . . .	186
	191
 ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ. Применение траквилизаторов для лече- ния больных с «пограничными» состояниями и некоторыми другими психическими заболеваниями . . . . .	
О дифференциации «пограничных» состояний для выбора терапии . . . . .	201
Транквилизаторы при терапии неврозов . . . . .	206
Транквилизаторы при терапии патологических развитий личности . . . . .	220
Транквилизаторы при терапии психопатий . . . . .	231
Транквилизаторы при терапии неврозоподобных и психо- патоподобных (псевдоневротических, псевдопсихопатиче- ских) расстройств . . . . .	244
Осложнения и побочные действия терапии транквилизаторами . . . . .	254
	267
 ГЛАВА ПЯТАЯ. Закономерности клинического эффекта транк- визаторов и вопросы их нозотропного и синдромотроп- ного действия . . . . .	
Некоторые общие закономерности клинического действия транквилизаторов . . . . .	273
Психофармакотерапия и психотерапия при «пограничных» состояниях . . . . .	273
К вопросу о невротическом «уровне» психопатологических проявлений и преимущественном воздействии на него тран- квилизаторов . . . . .	280
	284
Заклучение . . . . .	295
Литература . . . . .	299



# CONTENTS

PREFACE . . . . .	5
INTRODUCTION . . . . .	8
CHAPTER ONE. The contemporary development of tranquilizers and their place among the other psychothropic means	15
The main trends in evaluation of psychothropic effectivity .	16
Clinical findings . . . . .	41
The classification of tranquilizers and their main representatives . . . . .	70
CHAPTER TWO. Comparative characteristics of clinical effectivity of tranquilizers . . . . .	133
Multivectoral analysis of clinical effectivity . . . . .	144
The evaluation scale of marked clinical effectivity of tranquilizers . . . . .	148
„The action profile“ of tranquilizers . . . . .	167
CHAPTER THREE. Clinical and experimental analysis of tranquilizer effectivity . . . . .	184
Clinical analysis of effectivity . . . . .	186
Some clinical and experimental comparisons of effectivity .	191
CHAPTER FOUR. The use of tranquilizers in treating „border“ cases and other psychiatric disorders . . . . .	201
On the differentiation of „border“ cases in treatment choice	206
Tranquilizers in the treatment of neuroses . . . . .	220
Tranquilizers in the treatment of pathological personality disorders . . . . .	231
Tranquilizers in the treatment of psychopathy . . . . .	244
Tranquilizers in the treatment of pseudoneurosis and pseudopsychopathic disorders . . . . .	254
Reaction to and side effects of tranquilizer therapy . . . .	267
CHAPTER FIVE. General trends in the clinical effectivity of tranquilizers and the problem of their nosotropic and syndromotropic activity . . . . .	273
Some general trends in clinical application of tranquilizers	273
Psycho-pharmacology and psycho-therapy in „border“ states	280
The problem of neurotic „level“ of psycho-pathological disorders and the influence of tranquilizers on them . . . .	284
CONCLUSION . . . . .	295
BIBLIOGRAPHY . . . . .	299



**Юрий Анатольевич Александровский**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**

Редактор *М. И. Фотьянов.*

Техн. редактор *Л. А. Гуревич.*

Переплет художника *И. Н. Березина.* Корректор *Г. Н. Мартынова.*

Сдано в набор 20/VI-73 г. Подписано к печати 26/X-73 г. Формат  
бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Печ. л. 21,0 (условных 20,50 л.). 18,99 уч.-изд. л.

Тираж 2 000 экз. Л50116. МЗ—79.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.  
Книжная фабрика № 1 Росглавполиграфпрома Государственного  
комитета Совета Министров РСФСР по делам издательств, полигра-  
фии и книжной торговли, г. Электросталь Московской области,  
ул. им. Тевосяна, 25.

Заказ 1427.

Цена 1 р. 77 к.



ОВ

евич.  
нова.  
ормат  
зд. л.

8.  
нного  
игра-  
ласти,

77 к.



ip. 37k.



О.А.АЛЕКСАНДРОВСКИЙ • КАУНТИНГОВАЯ ТЕРАПИЯ КАК ВИЗНАЧЛИВІСТЬ